



Universidade Nova de Lisboa

Diagnóstico da Tuberculose Latente na região de Almada: Comparação dos resultados de utilização do Teste Tuberculínico com o Teste IGRA

Bertina Sofia Antunes Marques

**DISSERTAÇÃO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE
EM SAÚDE TROPICAL**

JANEIRO, 2012



Universidade Nova de Lisboa

Diagnóstico da Tuberculose Latente na região de Almada: Comparação dos resultados de utilização do Teste Tuberculínico com o Teste IGRA

Bertina Sofia Antunes Marques

Orientador Professor Doutor Jorge Atouguia

Co orientadora Professora Doutora Rosa Teodósio

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do
grau de Mestre em Saúde Tropical

JANEIRO, 2012

Um dia vou viajar pelo Mundo...

...mas tu serás sempre a minha casa...

AGRADECIMENTOS

Para a realização deste estudo, encontram-se envolvidas, directa e indirectamente, várias pessoas. A todas manifesto sincero reconhecimento e profunda gratidão pelos seus contributos neste processo de construção de conhecimento.

Uma especial referência aos que mais de perto acompanharam este estudo:

Ao Professor Doutor Jorge Atouguia, pelos valiosos ensinamentos transmitidos, pelas sugestões, pela prontidão na revisão do estudo, mas acima de tudo, pelo optimismo, motivação, disponibilidade e cordialidade demonstradas ao longo de todo o trabalho.

À Professora Doutora Rosa Teodósio, pela simpatia, pela disponibilidade e incansável apoio nas orientações e pela prontidão na revisão do estudo.

À Dr.^a Adelaide Freire, Coordenadora do CDP de Almada, que autorizou a realização deste estudo, pela amabilidade e interesse com que o acolheu, pelas facilidades criadas, pelos ensinamentos transmitidos e pelo constante estímulo.

Aos meus colegas do CDP de Almada, pela amizade, interesse e simpatia.

A todos os utentes que voluntariamente se dispuseram a participar, sem os quais este estudo não teria sido possível.

Aos colegas de Mestrado, pela aprendizagem partilhada.

À família, pelo carinho, pelo apoio, pela paciência.

A todos, o mais profundo agradecimento.

RESUMO

A tuberculose, apesar de todos os avanços científicos e tecnológicos, continua a constituir, mais do que nunca, um grave e importante problema de saúde pública a nível mundial.^{1,2} Uma vez infectado por *M.t.*, o indivíduo permanece infectado durante muitos anos, provavelmente para o resto da vida.⁴ Nestes indivíduos infectados mas saudáveis e assintomáticos, a única evidência de infecção pode ser um teste cutâneo de tuberculina ou teste interferão-gamma positivos.⁵

Este estudo é constituído por 32 indivíduos, com uma média de idades de 34 anos, a maior parte dos indivíduos em idade activa.

Da população estudada, 43,8% tinha comportamentos de risco, a maior percentagem referiu o consumo de tabaco como o principal comportamento de risco.

Verifica-se que todos os indivíduos com comportamentos de risco tiveram um resultado positivo no TST (n=14), esse resultado só se manteve positivo em cerca de 1/3 do mesmo número de indivíduos quando utilizado o teste IGRA.

Os conviventes representam cerca de 2/3 da população estudada (n=19), referindo, na sua maioria, terem um contacto próximo com o caso índice (n=17). Destes, 14 tiveram contacto com um doente com baciloscopias positivas.

Dos inquiridos, 84,4% tinham registo ou cicatriz vacinal do BCG, em 9,4% a vacina BCG era desconhecida e 6,3% não tinham registo nem cicatriz do BCG. Dos indivíduos vacinados mais de metade (n=14) teve um resultado negativo para IGRA. Enquanto que, o inverso se verifica no resultado final do TST.

Mais de 50% dos indivíduos tiveram um resultado negativo para IGRA, apenas 37,5% teve um resultado positivo e 9,4% um resultado indeterminado. Sendo o IGRA determinante na maior parte dos indivíduos para o resultado final do rastreio, e dada a alta especificidade do QFT-GIT, o estudo denota um desempenho mais favorável para detectar exposição ao *M.t.* do QFT-GIT comparando com o TST. Apenas 34,4% da população total iniciou tratamento para ILTB e 12,5% quimioprofilaxia. Foram detectados dois casos de TB doença, mas cujo resultado final do rastreio de um deles não teve qualquer influência do IGRA, uma vez que este foi negativo.

Este trabalho é apenas uma pequena parte do fenómeno em estudo e os resultados obtidos podem constituir uma base para o desenvolvimento de outros estudos de investigação.

PALAVRAS-CHAVE: Tuberculose, Teste de Sensibilidade à Tuberculina, IGRA.

ABSTRACT

Tuberculosis, despite all the scientific and technological advances, continues to be, more than ever, a serious and important public health problem worldwide. Once infected with *M.t.*, the individual remains infected for many years, probably for the rest of his life. In those individuals infected but healthy and asymptomatic, the only evidence of infection may be a tuberculin skin test or test positive interferon-gamma.

This study consists of 32 individuals, with an average age of 34 years, most individuals of working age.

The study population, 43,8% had risk behaviors, the highest percentage reported tobacco use as the main risk behavior.

It appears that all individuals who had risk factors had a positive TST (n=14), this result remained positive in only about 1/3 of the same number of individuals when using the IGRA test.

The living together represent about 2/3 of the study population (n=19), referring, mostly, have a close contact with the index case (n=17). Of these, 14 had contact with a patient with sputum smear positive.

Of the respondents, 84,4% had registration or BCG scar, 9,4% in the BCG vaccine was unknown and 6,3% had no registration or scar. Of the individuals vaccinated more than half (n=14) had a negative IGRA result. While the reverse is true in the final result of the TST.

More than 50% of the subjects had a negative IGRA result, 37,5% had a positive and 9,4% an indeterminate result. Since IGRA determinant in most individuals to the outcome of the screening, and given the high specificity of QFT-GIT, the study indicates a more favorable performance to detect exposure to *M.t.* the QFT-GIT compared with the TST. Only 34,4% of the total population started treatment for LTBI and prophylaxis 12,5%. We detected two cases of TB disease, but whose end result of the screening of one of them had no influence of IGRA, since this was negative.

This work is only a small part of the phenomenon under study and the results obtained may serve as a basis for the development of other research studies.

KEYWORDS: Tuberculosis, Tuberculin Sensitivity Test, IGRA.

ÍNDICE

	Pág.
ABREVIATURAS	1
1. INTRODUÇÃO	4
2. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS	5
2.1.A Tuberculose como ameaça Global	5
2.2.A Tuberculose na União Europeia	6
2.3.Incidência da Tuberculose em Portugal	7
2.4. Incidência da Tuberculose no Concelho de Almada	10
2.5.Factores de Risco.....	11
2.5.1.Exposição ao Bacilo.....	12
2.5.2.Infecção pelo Bacilo.....	12
2.5.3.Factores de risco após a Infecção.....	14
3.ASPECTOS CLÍNICOS	17
4. EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO	20
4.1. Teste de Sensibilidade á Tuberculina	20
4.1.1. Indicação para Teste de Tuberculina	21
4.1.2. Administração do Teste de Tuberculina	22
4.1.3.Reacção/Leitura do Teste de Tuberculina.....	23
4.1.4.Interpretação do Teste de Tuberculina.....	23
4.1.5.Sensibilidade e Especificidade do Teste de Tuberculina	27
4.2. <i>Interferon Gamma Release Assays</i>	28
4.2.1.Conceito do IGRA	28
4.2.2.Indicação para IGRA	29
4.2.3.Realização do IGRA	30

4.2.4. Interpretação dos resultados	30
4.2.5. Sensibilidade e Especificidade do IGRA	31
5. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA TUBERCULOSE LATENTE	33
5.1. Diagnóstico da Tuberculose Latente	33
5.2. Tratamento da Tuberculose Latente	36
5.2.1. Efeitos Secundários	39
5.2.2. Monitorização Clínica e Analítica	40
6. OBJECTIVOS	42
7. MATERIAL E MÉTODOS	43
7.1. Desenho do Estudo	43
7.2. Local do Estudo	43
7.3. Horizonte Temporal	43
7.4. Amostragem	43
7.5. Metodologia de Estudo e Implementação	44
7.6. Gestão de Dados	45
7.7. Aspectos Éticos	45
8. RESULTADOS	47
9. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	66
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79
11. ÍNDICE DE GRÁFICOS	89
12. ÍNDICE DE TABELAS	90
ANEXOS	91
Anexo I – Questionário	92
Anexo II – Consentimento Informado	97
Anexo III – Definição das Variáveis	99

ABREVIATURAS

BCG – Bacilo de Calmette Guérin

BK – Bacilo de Koch

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

CDP – Centro de Diagnóstico Pneumológico

CFP-10 - *Culture Filtrate Protein 10-kDa*

CYP450 – Sistema Enzimático do Citocromo P450

DGS – Direcção Geral de Saúde

DOTS – Direct Observed Therapy Short Course

E – Etambutol

EFTA - European Free Trade Association (Associação Europeia de Livre Comércio)

ELISA – Ensaio de Imunoabsorção Enzimática

ESAT-6 - *Early Secreted Antigenic Target 6-kDa*

H – Hisoniazida

HBHA – Heparin-binding Hemagglutinin

IFN- γ – Interferão Gama

IGRA – *Interferon-gamma release assay*

IL – Interleucinas

ILTb – Infecção Latente de Tuberculose

INE – Instituto Nacional de Estatística

INSA – Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

IP – Inibidores das Proteases

Kg – Quilograma

M – Milhões de casos

Máx. – Máximo

mg – Miligramas

ml – Mililitros

mm – Milímetros

MR - Multiresistência

M.t. – *Mycobacterium tuberculosis*

n - Frequência

NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence

NNRTI – Inibidores da Transcriptase Reversa Não Nucleosídeos

NRTI – Inibidores da Transcriptase Reversa Nucleosídeos

OEDT – Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência

OMS – Organização Mundial de Saúde

OT – Old Tuberculin

P - Percentil

PNLT – Plano Nacional de Luta Contra a Tuberculose

PNV – Plano Nacional de Vacinação

PPD – Derivado Proteico Purificado

PPD RT23 - Tuberculin Purified Protein Derivative for Intradermal Test

QFT-GIT - QuantiFERON[®]-TB Gold-in-Tube Test

QREN – Quadro de Referência Estratégico Nacional

R – Rifampicina

RDs – Regiões de diferença

RD-1 – Região de Diferença 1

RN – Recém-Nascido

SVIG-TB – Sistema de Vigilância da Tuberculose

TARV – Terapêutica Anti-Retoviral

TB – Tuberculose

TBL – Tuberculose Latente

TBMR – Tuberculose Multirresistente

TB XDR – Tuberculose Extensivamente Resistente

The Union - União Internacional Contra a Tuberculose e Doenças Pulmonares

TNF-alfa – Tumor Necrosis Factor - alpha

TOD – Toma observada directamente

TP – Tuberculose Pulmonar

TST – Teste de Sensibilidade á Tuberculina

UE – União Europeia

U.T. – Unidades de Tuberculina

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

Vitamina B6 – Cloridrato de Piridoxina

Z – Pirazinamida

> - Maior

\geq - Maior ou igual

< - Menor

\leq - Menor ou igual

% - Percentagem

1. INTRODUÇÃO

“The growing tuberculosis epidemic is no longer an emergency only for those who care about health, but for those who care about justice.”¹

A tuberculose, apesar de todos os avanços científicos e tecnológicos, continua a constituir, mais do que nunca, um grave e importante problema de saúde pública a nível mundial.^{1,2} E, apesar das relações entre o *Mycobacterium tuberculosis* e a Humanidade serem muito antigas - pelo menos desde há 400 gerações que a espécie humana é infectada, adoece e morre em consequência deste microorganismo – os problemas causados por essa relação não se encontram minimamente resolvidos.²

Uma vez infectado por *M.t.*, o indivíduo permanece infectado durante muitos anos, provavelmente para o resto da vida.^{3,4} Nestes indivíduos infectados mas saudáveis e assintomáticos, a única evidência de infecção pode ser um teste cutâneo de tuberculina ou teste interferão-gamma positivos. Em alguns indivíduos permanece uma infecção latente de tuberculose, um estado assintomático que pode degenerar em TB meses ou anos mais tarde.^{1,3-5}

O diagnóstico dos indivíduos com ILTB é importante, reduz significativamente o risco de desenvolvimento de TB activa e a transmissão da doença na comunidade e faz parte de uma estratégia de eliminação da TB, prevenindo novos casos de TB no futuro.⁶ Indivíduos com ILTB apresentam risco de desenvolver a doença, especialmente se expostos a condições que favoreçam o desenvolvimento da micobactéria, como a co-infecção com vírus da imunodeficiência humana ou ainda com a utilização de imunossuppressores.⁷

O rastreio da TBL deve passar pela exclusão de doença activa, através de inquérito de sintomas e radiografia ao tórax, e avaliação da resposta imunológica ao *M.t.* através dos testes actualmente ao dispor, como o TST e os testes IGRA.^{8,5,9,10}

O presente estudo: *Diagnóstico da Tuberculose Latente na região de Almada: Comparação dos resultados de utilização do Teste Tuberculínico com o Teste IGRA*; visa fazer uma avaliação/comparação dos resultados dos dois testes actualmente utilizados para diagnóstico da ILTB: TST e IGRA.

2. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

2.1. A Tuberculose como ameaça global

A TB, sendo a principal causa de morte provocada por uma doença infecciosa curável, é um problema global cuja dimensão em números absolutos continua a crescer – em 2009 estimou-se uma incidência de 9,4 milhões de casos em todo o mundo, ou seja, 139 novos casos por 100 mil habitantes, com uma mortalidade de 1,3 milhões de pessoas (20/100 mil). A maior parte (cerca de 85%) dos casos ocorreu na Ásia e África.^{6,11}

Cinco países tiveram, em conjunto, 5,6 milhões de casos em 2009, o que representa 56% do total global. São, por ordem decrescente, a Índia (2 Milhões), a China (1,3M), a África do Sul (0,49M), a Nigéria (0,46M) e a Indonésia (0,43M). As mais elevadas taxas de incidência *per capita* encontram-se nos países da África Subsaariana, sendo que em alguns, ultrapassa os 1000 casos por 100 mil habitantes, tendo também estes países, as mais altas taxas de mortalidade.¹²

No entanto, grandes progressos têm sido feitos nos últimos 15 anos, desde a implementação da estratégia da Toma Observada Directamente – TOD/DOT – seguida mais tarde pela Estratégia e Plano Global Stop TB lançado em 2006.¹

A TB, como infecção oportunista, é a principal causa de morte nas pessoas que vivem com VIH. Dos 9,4 milhões de casos de TB em 2009, 1 a 1,2 milhões estavam co-infectados pelo VIH (1 a 13%).¹²

O impacto de todo o esforço de implementação da estratégia DOTS está agora ameaçado pela emergência de formas de doença com multirresistência.¹² Estima-se que em cada ano surjam 440 mil novos casos de TBMR, um número assustador se tivermos em conta que apenas 7% destes receberão cuidados mínimos de diagnóstico e tratamento, vindo a morrer 150 mil pessoas por ano principalmente na Índia e China. Mais de metade dos 27 países de mais alta prevalência não têm meios laboratoriais para diagnosticar a TBMR.¹³

Os progressos globais têm-se reflectido nitidamente nos indicadores de resultado da estratégia DOTS: a taxa de detecção teve em 2009 um enorme incremento (63%), tendo sido já alcançada a meta proposta de 70% em todas as Regiões, excepto na África

e Sudeste Asiático. A taxa de cura (87%) superou pela primeira vez, em 2007, a meta dos 85%. Entre 1995 e 2008 foram tratados com sucesso um total de 36 milhões de doentes em programa DOTS, tendo sido evitadas mais de 8 milhões de mortes. Os mais baixos índices de sucesso terapêutico encontram-se na Europa onde não passou de 66% (coorte de 2008).¹²

2.2. A Tuberculose na União Europeia

Em 2009 foram notificados um total de 79 665 casos de TB na União Europeia e países da EFTA, entre casos novos e retratamentos ($15,8/10^{-5}$), sendo que a percentagem de decréscimo anual nos últimos 5 anos foi de -3,8%. No contexto da UE, Portugal tem um ritmo de decréscimo mais acentuado (-6,4%/ano), mas permanece entre os países de incidência intermédia (25 casos novos/ 10^{-5} segundo a avaliação definitiva de 2009 e 22,3 casos novos/ 10^{-5} segundo a avaliação preliminar de 2010).^{12,13}

O número de casos notificados entre imigrantes, no conjunto dos países da UE/EFTA, tem vindo a diminuir de forma sustentada na última década. Em 2009 a proporção foi de 23,6% (variando de 0 a 89%), sendo que dois terços têm origem na Ásia ou África. Todos os países que revelaram aumento da incidência em 2009 têm mais de 70% de estrangeiros entre os casos de TB.¹²

A prevalência da infecção por VIH entre os casos de TB no conjunto da UE está a decrescer (2,3% em 2009). Tem o seu valor máximo em Portugal (15%). Contudo, apenas 9 países, além de Portugal, têm dados representativos sobre TB/VIH. Seguem-se, com altas prevalências, a Estónia (9,5%), a Letónia (7,5%), e Malta (9%, apenas 4 casos).¹²

A proporção do total de casos com multirresistência na UE em 2009 foi 5,3% (menos 0,7 pontos percentuais do que em 2008). Esta é uma incidência elevada, sendo que nos casos com tratamentos anteriores, a MR é de 19,8%, muito à custa dos países do leste europeu – Na Estónia e na Lituânia os retratamentos têm mais de 50% de multirresistência. A emergência de casos de TB multirresistente (TBMR) permanece elevada na Roménia (14,7%) e na Grécia (8%). Todos os outros países reportaram níveis mais baixos (0-5%), com maior frequência entre os autóctones do que entre os imigrantes.¹² Nos casos multirresistentes, a proporção de casos com TB Extensivamente

Resistente só é conhecida em 15 países. Em 2009 foram notificados 66 casos de TB XDR, o que corresponde a uma percentagem de 7% relativamente ao total de TBMR. As maiores percentagens de TB XDR encontram-se na Estónia, na Letónia e em Portugal.¹²

2.3. Incidência da Tuberculose em Portugal

A. Casos Novos e Retratamentos

Em Portugal durante o ano 2010 foram diagnosticados 2559 casos de TB, incluindo casos novos e retratamentos, dos quais 2162 ocorreram em indivíduos nacionais e 397 (16%) em estrangeiros.¹³ A incidência dos casos novos foi de 2372, ou seja, $22,3/10^{-5}$.¹² Isto representa uma redução de 11% relativamente à taxa de incidência definitiva em 2009, dando continuidade à evolução para uma diminuição consistente desde 2002.¹³

Revedo as taxas de notificação de 2001 a 2010, assistiu-se a um decréscimo médio anual de 6,4%.^{12,13} É uma tendência que converge para a média europeia e aproxima Portugal da fasquia dos 20 casos por 100 mil habitantes, limite que define os países de baixa incidência. Por enquanto, continua entre os países de incidência intermédia, o único na Europa Ocidental. Além dos casos novos, foram notificados 187 casos em retratamento, incluindo recidivas e outros. A proporção de recidivas é baixa e tem vindo a diminuir de forma mais acentuada que o total dos casos.¹²

B. Distribuição geográfica

As assimetrias na distribuição geográfica são menos pronunciadas: deixaram de existir regiões de alta incidência e 13 distritos do continente e as Regiões Autónomas dos Açores e Madeira são agora áreas de baixa incidência ($< 20/100$ Mil).¹³ Numa situação de incidência intermédia encontram-se ainda sete distritos do continente: Viana do Castelo, Vila Real, Bragança, Setúbal, Faro, Lisboa e Porto. Três distritos (Aveiro, Beja e Braga) estão abaixo da fasquia para serem considerados de baixa incidência, após um percurso de declínio nos últimos 10 anos, no entanto, verifica-se uma estagnação recente, no limiar, fazendo temer um aumento a breve prazo.¹² Os distritos do Porto e Setúbal apresentam um declínio da incidência muito acentuado e consistente,

o que reflecte o impacto das medidas de controlo apesar da elevada prevalência dos principais factores de risco.¹²

C. Distribuição por género e idades

A relação masculino/feminino é semelhante à da maioria dos países da UE, tendo diminuído para 1,9/1, quer entre os nacionais quer nos imigrantes, evidenciando-se maior tendência decrescente entre os homens do que nas mulheres.¹³

A idade mediana dos doentes situa-se nos 35-44 anos, quer entre os nacionais quer entre os imigrantes, o que traduz ainda um padrão de alto nível endémico.^{12,13} No entanto, a notável descida da incidência no grupo etário 25-34 anos confere à curva de distribuição um padrão muito mais próximo de país de baixo nível endémico. A análise por coortes de nascimento revela que todas as gerações, entre as dos anos 40 até às dos anos 80 viram o seu risco de contrair TB substancialmente reduzido.¹² Apenas a geração dos anos 90, constituída pelos jovens que agora têm entre 11 e 21 anos, sofreu um aumento do risco, provavelmente devido à sua entrada activa na comunidade onde permanece o potencial de transmissão.¹²

Um total de 48 casos foi diagnosticado em crianças, menores de 15 anos, sendo 17 com menos de 5 anos. Quase todos são residentes nas áreas metropolitanas de Lisboa e Porto, e apenas 6 nascidos no estrangeiro.¹²

D. Localização da Doença

Segundo dados de 2010 em 71% dos doentes, os pulmões estavam atingidos e, entre estes, 5,3% tinham também lesões em outros órgãos. Dos casos com lesões exclusivamente extra-pulmonares (28%), a grande maioria (76%) são pleurais (40%) e/ou linfáticas, intra ou extra-torácica (36%). As intracranianas (incluindo meningites ou outras) ocorreram em 3,8% das extra-torácicas e as disseminadas em 7,8% das extra-pulmonares.¹²

A ocorrência de “formas graves” em crianças com menos de 15 anos foi notificada em dois casos: um caso de TB do sistema nervoso central (não meníngea) e um caso de TB disseminada.¹²

Os doentes com co-infecção TB/VIH têm lesões extra-pulmonares em 47% de todos os casos e entre as extra-pulmonares, 1 em 10 teve lesões no sistema nervoso central. As lesões são disseminadas em 15% dos casos.¹²

E. Proporção de casos com origem noutros países.

O número de casos em estrangeiros mantém-se estável desde 2004, sendo que a proporção relativamente aos nacionais tem vindo a aumentar. Em 2010, foram notificados 397 casos entre novos e retratamentos – 16% do total. Esta proporção é das mais baixas da UE (que tem, no seu conjunto, 23,6%, sendo em 9 países mais de 50% e em 4 mais de 80%).¹² Em Portugal, dominam os oriundos de Angola, constituindo 23% dos casos estrangeiros, seguidos pelos da Guiné-Bissau (16%), Cabo Verde (13%), Brasil (12%) e Moçambique (9%). Estima-se que no conjunto das comunidades, enquanto residentes em Portugal, a taxa de incidência é 87/100mil, ou seja, 3 vezes mais que na população geral.¹² Do total, 60% têm origem na África Subsaariana, significativamente menos que nos anos anteriores. Estima-se que a taxa de incidência de TB na população estrangeira em 2010 foi 87/100 mil, o que significa que têm 3,5 vezes mais probabilidade de contrair TB do que a população geral.¹²

F. Prevalência da infecção VIH/SIDA.

A infecção VIH/SIDA é, de longe, o factor de risco mais importante para o desenvolvimento de TB activa.¹ O teste VIH nas pessoas com TB é um objectivo importante, sendo que se tem verificado um aumento progressivo da sua cobertura. Em 2009, o teste cobriu 87% dos casos de TB, confirmando-se a prevalência da infecção VIH em 15% dos casos (391 casos) o que representa um decréscimo de 45% nos últimos 10 anos.¹² É a maior prevalência registada em toda a UE, predominando nos distritos de Faro (15%), Setúbal (18%) e Lisboa (20%). A maioria dos casos (81%) está concentrada nas áreas metropolitanas de Lisboa e Porto.¹²

Até 31 de Dezembro de 2010, a TB foi a principal causa de morte entre as pessoas com VIH/SIDA, tendo sido responsável por 41% dos óbitos.¹²

2.4. Incidência da Tuberculose no Concelho de Almada

O concelho de Almada, um dos nove concelhos da Península de Setúbal, abrange uma população residente estimada de 166.103 pessoas (actualização relativa ao ano 2008, elaborada pelo INE em Novembro de 2009), distribuídas por 11 freguesias – Almada, Cacilhas, Pragal, Cova da Piedade, Laranjeiro, Feijó, Costa da Caparica, Caparica, Trafaria, Charneca da Caparica e Sobreda.¹⁴

Com uma área de aproximadamente 70 Km², o concelho de Almada apresenta uma densidade populacional de 2.366,1 habitantes por km². No total da população, 48,3% são homens (n=80 229) e 51,7% mulheres (n=85 874).¹⁴

A região de Almada, quer pela sua localização geográfica – dada a proximidade com Lisboa e Setúbal, duas das três regiões com maior incidência de casos - nesta região existe uma grande diversidade étnica associada na maioria das vezes a um baixo nível de escolaridade, desemprego ou trabalho precário, pertencendo na sua grande maioria a extractos sociais médio-baixo, bem como os problemas de toxicodependência associados a hábitos de higiene deficientes e más condições de habitabilidade são também frequentes nesta população – é uma zona crítica no que diz respeito ao aparecimento de novos casos de TB.

A incidência da TB no distrito de Setúbal tem sido superior à incidência registada em Portugal, no entanto tem vindo a observar-se uma redução dos valores de incidência, aproximando-os dos valores nacionais. Da distribuição dos novos casos de TB pelos concelhos do distrito, é o concelho de Almada que apresenta valores mais significativos, sendo também este concelho que tem observado uma maior redução de novos casos de TB.¹⁵

Os novos casos surgem em diversas situações associados a algumas patologias, predominando a infecção pelo VIH, seguida da toxicodependência e da toxicodependência com associação do VIH⁺. A associação destas patologias que assumiam em 2002 valores muito elevados tem vindo a sofrer uma diminuição contínua ao longo dos anos observados.¹⁵

O PNLT tem na TOD um dos aspectos fundamentais para o sucesso terapêutico. Assim, o concelho de Almada, na sequência do apoio da Fundação Calouste Gulbenkian, passou a contar desde 2005 com uma unidade móvel, integrada no Centro

de Diagnóstico Pneumológico, essencialmente vocacionada para desenvolver um trabalho ao nível da TOD domiciliária com os doentes do concelho que apresentam uma forma de TB pulmonar directa positiva, nas situações de incapacidade física ou mental, ou ainda por haver falta de motivação para a adesão terapêutica.¹⁵

O risco de adoecer com TB no concelho de Almada é ainda o mais elevado no distrito de Setúbal e um dos mais elevados no país, embora aparente uma tendência decrescente nos últimos anos, a que não serão alheios os excelentes indicadores de resultado observados.¹⁵ Em 2008, o sucesso terapêutico quase atingiu os 100% (92,1%) e a proporção de abandonos tem sido praticamente nula desde 2005.¹⁴

Em 2009, a taxa de incidência estimada de TB no concelho de Almada foi de 27,1 novos casos por 100.000 habitantes, o que traduz uma redução de mais de 60% relativamente a 1994. A redução do risco de adoecer com TB tem sido consistente e progressiva no concelho de Almada desde o ano 2000, aproximando-o do risco nacional, que em 2009 foi de 27,1 por 100.000 pessoas.¹⁴ A idade mediana dos doentes foi de 50 anos (38,5 anos em 2006), o que aponta também para uma evolução favorável do risco de adoecer. A variação da idade dos doentes situou-se, em 2009, entre 11 anos de idade e os 83 anos. Do total de casos notificados, 2 dos 39 casos novos com antibiograma efectuado (5,7%) apresentavam resistência primária à isoniazida (16,4% em 2006).¹⁴ Em 2009, não se registou nenhum caso de MR no concelho de Almada. Elevada continua a ser a proporção de casos notificados que corresponderam a doentes estrangeiros na sua maioria nascidos em Angola e Cabo Verde.¹⁴

2.5. Factores de Risco

A exposição a um caso potencialmente infeccioso é um pré-requisito para se ser infectado. Uma vez que alguém é exposto, há factores que determinam o risco de se ficar infectado, factores de risco que determinam a probabilidade de uma pessoa infectada desenvolver TB e factores de risco que determinam a probabilidade de um doente vir a morrer de TB.¹⁷

2.5.1. Exposição ao Bacilo da Tuberculose

Os principais factores que determinam o risco de exposição ao bacilo da TB incluem o número incidente de casos infecciosos na comunidade, a duração da sua infecciosidade e o número e natureza das interações entre um caso e um contacto susceptível, por unidade de tempo de contagiosidade.^{16,17}

A duração da infecciosidade de um novo caso contagioso é de crucial importância para o risco da população geral a ele exposta. O risco de exposição aumenta se o período de infecciosidade for prolongado.¹⁷ Uma intervenção precoce com quimioterapia apropriada reduz o tempo de infecciosidade e, por sua vez, a possibilidade de membros da comunidade continuarem a ser expostos.¹⁷ Igualmente preocupantes pela sua infecciosidade prolongada são os doentes diagnosticados e submetidos a quimioterapia, mas em que a mesma é inadequada, quer por incluir combinações impróprias de medicamentos, dosagens inadequadas de medicamentos antituberculosos, situações em que os doentes têm resistência a um ou mais dos medicamentos usados ou situações em que os doentes se tornam irregulares ou selectivos na ingestão da medicação que é receitada.¹⁷

2.5.2. Infecção pelo Bacilo da Tuberculose

A probabilidade de se ser infectado com o *M.t.* depende do número de gotículas infecciosas por volume de ar e do tempo de exposição de um indivíduo susceptível a esse ambiente. O risco de ficar infectado pelo bacilo da TB é fundamentalmente de origem exógena.^{18,19}

Um passo fundamental na compreensão da transmissão por via aérea surgiu com o trabalho de Wells na *Harvard School of Public Health*.^{17,20} Para ser transmissível através do ar, o agente infeccioso deve permanecer flutuante no ar.^{17,20} Também a experiência de Loudon e Roberts é um ponto de referência que contribuiu grandemente para a compreensão da transmissão do *M.t.*¹⁷ Eles demonstraram que tossir uma vez era equivalente a falar alto durante cerca de cinco minutos, no que se refere ao número resultante de partículas, das quais metade ainda se encontrava em suspensão no ar cerca de 30 minutos depois.¹⁷

A primo-infecção desenvolve-se após a primeira exposição ao bacilo da TB. As gotículas inspiradas são tão pequenas que conseguem ultrapassar as defesas mucociliares dos brônquios e alojar-se nos alvéolos pulmonares.^{21,22} Uma vez alojado nos pulmões inicia-se uma série de mecanismos destinados à sua eliminação.²¹ Estão descritas quatro possibilidades durante o processo infeccioso: a resposta pode ser efectiva conduzindo à eliminação e morte do bacilo; o bacilo não é eliminado totalmente e começa a multiplicar-se imediatamente causando TB primária como manifestação clínica; o sistema imunitário pode impedir o crescimento do bacilo sem causar a sua total eliminação; os bacilos que antes estavam num estado latente podem, eventualmente começar a multiplicar-se causando uma reinfeção.³

A infecção inicia-se pela multiplicação dos bacilos nos pulmões, o denominado nódulo de Gohn. Em seguida, os gânglios linfáticos drenam o bacilo para os gânglios linfáticos hilares. O nódulo de Gohn e a respectiva adenopatia hilar formam o complexo primário.^{18,19} A partir deste complexo o bacilo pode propagar-se a todo o organismo pela circulação sanguínea.¹⁸⁻²⁰ A resposta imunitária, hipersensibilidade retardada e imunidade celular ocorre quatro a seis semanas após a primo-infecção.^{19,20}

As células responsáveis por limitar e eliminar o bacilo são os macrófagos que são recrutados por citocinas pró-inflamatórias como o TNF-alfa, IL-1, IL-6 e por quimiocinas.^{3,21} Depois de ser digerido pelos macrófagos alveolares, os bacilos são incorporados em fagosomas e eliminados por uma variedade de mecanismos, incluindo a fusão fagossoma/lisosoma, a formação de radicais de oxigénio e o desenvolvimento de formas intermédias de nitrogénio reactivo.^{16,22} A quantidade de bacilos infecciosos e a capacidade da resposta imunitária determinam o evoluir da infecção. Na maioria dos casos, a resposta imunitária sustém a multiplicação dos bacilos. É possível, no entanto, que persistam alguns bacilos quiescentes.¹⁹ Obviamente, a função macrofágica pode variar de indivíduo para indivíduo, e ao longo do tempo; assim sendo, ela é um modificador de risco, associado à implantação do bacilo da TB e à sua capacidade de estabelecer infecção tuberculosa.^{3,18,19}

2.5.3. Factores de risco após a infecção

O factor de risco mais importante para a TB é a infecção pelo *M.t.*. No entanto, os bacilos da TB são uma condição necessária mas não suficiente para causarem doença.¹⁹ Enquanto o risco de se ser infectado é fundamentalmente exógeno, dependendo das características do caso índice, do meio ambiente e do tempo de exposição, o risco de desenvolver TB activa, partindo do princípio de que já se deu a infecção, é essencialmente endógeno, condicionado pela integridade da imunidade celular.^{16,19}

Existem grandes diferenças na incidência da TB consoante a idade. Teoricamente, estas disparidades podem ser atribuídas a diferenças no risco de infecção, diferenças no risco de desenvolver doença depois da infecção ou a ambos os riscos.¹⁶ A tendência, normalmente observada, de aumento da incidência da doença com o avanço na idade pode ser parcialmente explicada pelo aumento cumulativo da prevalência da ILTB.²²⁻²⁵

I. Factores genéticos

A. Género

Parece haver alguma diferença da incidência da TB entre o género masculino e o feminino após a infecção.^{23,24} Factores de desenvolvimento e factores hormonais podem desempenhar um papel no risco da TB e das suas manifestações.^{16,17} Em quase todos os países, as taxas de notificação no género masculino são superiores às no género feminino.¹⁶

II. Factores ambientais

A. Hábitos tabágicos

Há evidências crescentes de uma ligação entre a TB e o consumo de tabaco. A probabilidade de se adoecer com TB aumenta com o aumento do número de cigarros fumados e a incidência de TB é maior em fumadores do que em não fumadores.¹⁶

Parece haver um aumento nas taxas de casos de TB entre duas e quatro vezes maior para os fumadores de mais de 20 cigarros por dia.^{26,27} Fumar aumenta o risco de infecção por *M.t.*, o risco de progressão da infecção para a doença e o risco de morte em

doentes com TB. Entre as crianças que vivem com um doente com TP activa o tabagismo passivo acelera o desenvolvimento da ILTB para doença activa.^{26,27}

A base biológica pela qual o tabagismo aumenta o risco de TB pode ser explicada através de uma diminuição da resposta imune, a interrupção da função mecânica dos cílios, defeitos na resposta imune dos macrófagos aumentando a susceptibilidade pulmonar.^{26,27} É possível que a nicotina diminua a produção de TNF-alfa pelos macrófagos nos pulmões, tornando o indivíduo mais suscetível ao desenvolvimento da ILTB para doença activa.¹⁷

B. Alcoolismo

A associação causal entre o consumo de álcool e a incidência da TB é, epidemiologicamente, inconclusiva.²⁸ No entanto, como os mecanismos imunológicos afectados pelo consumo do álcool são os mesmos que oferecem resistência à TB, um consumo excessivo de álcool pode, na realidade, aumentar o risco de TB,²⁸

O alcoolismo crónico é considerado um importante factor de risco para o desenvolvimento da TB, visto que há alta incidência de casos e de formas mais avançadas de TP entre estes doentes.^{17,28} O consumo excessivo e continuado de álcool provoca diminuição da imunidade, diminuição das defesas associada á malnutrição e deficiência em vitaminas e proteínas. O abandono do tratamento e o risco de desenvolvimento de efeitos colaterais aos medicamentos antituberculosos pelos consumidores de álcool são maiores quando comparados aos não consumidores.¹⁷

C. Drogas

O rastreio em consumidores de drogas tem repetidamente mostrado o risco acrescido de TB nestas populações, em comparação com a população em geral.^{15,17,28}

D. Migração

Por vezes, nos países de destino as circunstâncias obrigam os imigrantes a viver em condições superlotadas, ambientes ideais para a transmissão do *M.t.*¹⁷ Os que vivem em contacto mais íntimo estão em maior risco de ser infectados por uma fonte contagiosa desconhecida, neste caso os refugiados, os sem abrigo e os trabalhadores imigrantes.¹⁷ Devido a múltiplos factores, estas pessoas podem ter um acesso mais difícil aos cuidados de saúde, o que atrasa o diagnóstico da TB.¹⁷ Enquanto o risco de TB é maior imediatamente após a imigração de um país de alta incidência para outro de baixa incidência, este risco mantém-se geralmente mais elevado do que o verificado

para a população local, durante um período de tempo prolongado.¹⁷ No entanto, parece que o risco de TB entre os imigrantes que residem, há muito tempo, em países de baixa incidência diminui ao longo dos anos, o que demonstra quão importante é a mudança de ambiente de alto risco de infecção para outro de baixo risco, e vice-versa.¹⁷

D. Infecção pelo VIH

A infecção VIH é o factor mais poderoso até agora conhecido para a progressão para doença, a partir da infecção pelo *M.t.*.^{17,20,26} Vários estudos têm vindo a demonstrar os efeitos negativos recíprocos entre a TB e a infecção por VIH.¹ Se, por um lado, a infecção por VIH aumenta o risco de TB, a TB agrava o prognóstico da infecção por VIH.^{1,20}

A frequência de TB associada ao VIH depende fortemente do tamanho do segmento populacional com ILTB, da prevalência da infecção VIH e do grau de sobreposição destes dois grupos numa determinada comunidade.¹

O risco de TB em pessoas com VIH⁺ correlaciona-se intimamente com o número de linfócitos TCD₄⁺.^{1,14} A produção de uma cascata de citocinas – TNF α , IL-1 β e IL-6 – pelos macrófagos infectados por *M.t.*, activa os linfócitos T CD₄⁺, o que origina um aumento da replicação de VIH.¹ De Cock reviu a relação existente entre grau de imunossupressão e manifestação da TB.^{14,17} Se, num seropositivo, a TB surge cedo no decurso da infecção pelo VIH, a TB pulmonar é uma forma frequente. Com o agravamento da imunossupressão, passam a ser mais frequentes as formas ganglionares e serosas (pleural, peritoneal e pericárdica), seguidas pela TB meníngea.¹⁴ Com uma contagem muito baixa de CD₄, é frequente a TB disseminada.¹⁴

O risco anual da progressão de ILTB, subclínica, para a forma de doença activa é da ordem dos 5 a 15% nos infectados pelo VIH.^{14,20} Os infectados por VIH têm não só elevada taxa de reactivação da TB, mas, também, mais rápida evolução de ILTB para TB.^{1,25,27} Assim, à medida que a infecção por VIH progride no tempo, mais atípica a apresentação clínica da TB pode ser. A avaliação do risco de TB nas pessoas infectadas pelo VIH depende, em primeiro lugar, da certeza de existir simultaneamente ILTB e, depois, do grau de imunossupressão.^{1,14,20}

3. ASPECTOS CLINICOS

O *M.t.* é um bacilo reto ou ligeiramente curvo, imóvel, não esporulado, não encapsulado, que mede de 1 a 10 µm de comprimento por 0,2 a 0,6 µm de largura, intracelular aeróbio, de crescimento lento, sendo a propriedade morfotintorial do álcool-ácido resistência a mais importante.^{4,29-31} Quando corado a quente com fucsina fenicada de Ziehl ou a frio com auramina, retém os corantes após lavagens com solução de álcool e ácido. Além destas características, uma peculiaridade importante é o agrupamento dos bacilos em forma de ramos alongados e tortuosos, conhecidos como cordas.³⁰ A observação de cordas à baciloscopia é uma indicação de que se trata de bactérias do complexo *M.t.*. O bacilo apresenta uma parede celular com alto conteúdo lipídico, responsável por importantes efeitos biológicos, como a indução da formação de granuloma.^{4,30}

A via de infecção é, quase sempre, inalatória. Em situações excepcionais, a infecção pode ser feita por inoculação directa do bacilo. Um indivíduo doente, portador de lesão pulmonar, pode, ao tossir ou falar, eliminar uma carga bacilar. As partículas contendo os bacilos (gotículas de *Flugge*), ao serem expostas ao vento e raios solares, são ressecadas e passam a ter um volume menor (núcleos de Wells), passíveis de serem inaladas e atingirem os pulmões.³⁰ Vários factores ambientais reduzem as probabilidades de as partículas infectantes serem inaladas: as correntes de ar que dispersam as partículas no ambiente, a luz ultravioleta (sol) e a radiação gama que destrói os bacilos. Se a inalação ocorrer, esses indivíduos passam a estar infectados.³⁰ A probabilidade de essa infecção evoluir para doença é modulada por factores ligados à carga bacteriana e às defesas imunes do indivíduo.¹⁷

Normalmente, no processo de infecção, parte dos bacilos inalados é retida pelos mecanismos físicos de defesa do aparelho respiratório – cílios nasais, reflexo da tosse e depuração mucociliar.³⁰ Outra parte pode passar por esses mecanismos de defesa e atingir os pulmões. Para se instalar no organismo humano o bacilo pode ligar-se a uma variedade de receptores celulares, dando início à infecção tuberculosa.³⁰ Como consequência, em cerca de três a quatro semanas, pode surgir um foco pulmonar, em geral único, pequeno e arredondado, periférico e de consistência amolecida, chamado de foco de *Ghon*.²⁴ A partir do foco de *Ghon*, há uma disseminação linfática até ao foco

ganglionar, é chamado complexo primário ou complexo de *Ranke*.³⁰ A seguir, pode também invadir a corrente sanguínea, através da disseminação hematogénica, após perfuração da parede de um vaso, e disseminar-se pelo organismo, podendo vir a causar formas extrapulmonares da doença.^{24,30}

É a actividade imune do indivíduo, definida tanto pela codificação genética (resistência natural), como por infecções tuberculosas anteriores (resistência adquirida), ou por determinadas doenças ou situações imunodepressoras (idade avançada, desnutrição, tabagismo, diabetes, neoplasias, infecção pelo VIH) ou pelo uso de medicação imunomoduladora, que irá determinar se a infecção será interrompida ou prosseguirá, gerando doença.³⁰ Se controlada, o granuloma pode calcificar. No entanto, mesmo controlada, se houver qualquer comprometimento futuro do sistema imune, o foco latente pode reactivar e causar doença.³⁰

Uma situação particular é a ILTB num indivíduo infectado com VIH. O VIH compromete o sistema imune, favorecendo o desenvolvimento de doenças infecciosas. Desta forma, ficam facilitados o desenvolvimento da TB primária e a disseminação hematogénica do bacilo, aumentando a possibilidade de reactivação endógena.³⁰ Em cerca de 5 a 10% das vezes, as defesas imunes são vencidas logo após a primeira infecção por TB e o indivíduo adoece. Nessa situação, a forma clínica de TB é chamada de primo-infecção ou primária, e pode acometer qualquer órgão ou sistema.³⁰

As formas de TB primária, podem ser apenas ganglionares ou envolverem gânglios e pulmões.²⁴ O comprometimento pulmonar pode assumir diferentes formas clinico-radiológicas: pneumónicas, broncopneumónicas, cavitárias ou atelectásicas.³⁰ Uma das formas mais graves de TB primária é a forma miliar, consequência da disseminação hematogénica, e que apresenta lesões granulomatosas muito pequenas e difusas, que atingem não apenas os pulmões, mas outros órgãos.²⁴ Outra é a meningoencefalite tuberculosa, que atinge o sistema nervoso central. A TB primária apresenta-se de forma insidiosa e lenta, levando a sintomas como: tosse arrastada, expectoração, febre baixa, sudorese nocturna, toracalgias, anorexia, apatia e cansaço fácil.³² A tosse é um reflexo natural do aparelho respiratório que surge como consequência de um estímulo irritativo.²⁹ Na maior parte das vezes, a tosse é benéfica, pois tem o objectivo de expulsar corpos estranhos ou eliminar secreções, fazendo uma espécie de limpeza no sistema respiratório. Na TB, a tosse apresenta características

muito peculiares, inicialmente a tosse é seca mas de repetição, mas com o decorrer da doença pode apresentar expectoração com sangue, podendo variar de pequena quantidade a hemorragias.³⁰ A febre geralmente ocorre em resposta a substâncias pirogênicas (Interleucina 1 a 6), que são secretadas pelos macrófagos como resposta inflamatória. Essas substâncias agem proporcionando liberação de prostaglandinas que agem no centro termorregulador, o hipotálamo anterior, reconfigurando o *set point* da termoregulação para uma temperatura mais alta, e ao fazê-lo, evocam os mecanismos de aumento de temperatura do corpo, fazendo-o aumentar a temperatura acima dos níveis homeostáticos. A febre na TB geralmente é baixa, entre os 37 e os 37,5°C, ocorrendo principalmente no período vespertino ou noturno, acompanhada de suor noturno e toracalgias.^{30,32}

Com base na imunidade adquirida, em geral, as lesões são circunscritas, têm evolução mais arrastada e maior reação inflamatória do tipo hipersensibilidade, caracterizada por cavitação e fibrose.³⁰ É mais comum nos ápices pulmonares, devido à maior concentração tecidual de oxigênio, necessária ao desenvolvimento do bacilo.³⁰ A lesão cavitária é consequência da liquefação e drenagem do conteúdo caseoso de uma lesão granulomatosa. A drenagem dá lugar a uma cavidade pulmonar, chamada caverna tuberculosa.³⁰

4. EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNOSTICO

Em Portugal, actualmente, existem dois testes de avaliação para detecção da infecção por *M.t.*: o TST e o IGRA.

4.1. Teste Sensibilidade á Tuberculina

O TST é usado mundialmente há mais de uma centena de anos como método auxiliar para o diagnóstico da TB.^{16,29,30,33} Existem dois tipos de tuberculina: a *Old Tuberculin* e o derivado proteico purificado.^{30,31,33}

A OT foi produzida e utilizada por Robert Kock em 1890, na Alemanha, como uma mistura de antigénios produzidos a partir de bacilos da TB mortos, inicialmente com fins terapêuticos, mas sem qualquer sucesso, mostrando-se mais útil como prova diagnóstica.^{30,33} É um produto bruto, não purificado, que contém substâncias que podem provocar reacções e é responsável por um maior número de reacções cruzadas contra as micobactérias não tuberculosas do que o PPD. Raramente é utilizada.³⁴

O PPD foi preparado pela primeira vez em 1940, por Florence Siebert, em Philadelphia.³⁴ É obtido a partir de uma cultura de bacilos da TB, extraído por precipitação com ácido tricloroacético ou sulfato de amónio neutro e designado por PPD-S.³⁴ É mais específico no caso de infecção pelo *M.t.* por ser um produto mais purificado e conter menos substâncias não essenciais para a reacção tuberculínica do que a OT.³⁴

Desde 1958 que existe também a tuberculina PPD-RT23, doseada em UT, sendo a mais utilizada actualmente. Foi preparada pelo *Statens Serum Institute*, em Copenhaga.^{29,33} É esta a tuberculina aprovada pela OMS e que é utilizada nos estudos populacionais que permitem determinar a prevalência de infecção por *M.t.* na comunidade. A dose recomendada de tuberculina PPD RT23 com o objectivo diagnóstico é de 2 U.T. para todas as populações e grupos etários.^{33,34}

4.1.1. Indicação para Teste de Tuberculina

As características operacionais do teste aumentam se for efectuado em pessoas que se suspeita terem infecção, como os rastreios de contactos, rastreios de populações de risco ou com suspeita de doença.^{33,34} Só se deve fazer o TST com a intenção de actuar perante o resultado obtido.³⁴⁻³⁶ Isto é,

- ➔ Na avaliação prévia à vacinação com BCG – a realização do TST antes da administração da vacina BCG está recomendado, uma vez que permitirá prevenir complicações associadas à preexistência de resposta imune contra os antígenos micobacterianos.³⁸ A criança é vacinada se o teste for negativo (< 5 mm). A vacinação está contra indicada se a criança for imunodeprimida;³⁸

- ➔ No rastreio de contactos de doentes com TB ou em populações de risco – um TST positivo, com um indivíduo assintomático, com Rx Tórax normal, “pode” fazer o diagnóstico de ILTB;³⁸

- ➔ Perante suspeita de doença – o TST não tem utilidade como diagnóstico de TB activa, podendo contudo servir como orientador do diagnóstico.³⁸ O diagnóstico de TB é microbiológico;³⁸

- ➔ No controlo de transmissão nosocomial em serviços de saúde.³⁸

Tem de ser ponderado o risco de infecção pelo *M.t.*/risco de evolução de infecção para doença/probabilidade de gravidade se evolução para doença.³⁸

- ➔ Na avaliação do risco de infecção analisa-se a história de contacto com TB;³⁸

- ➔ Risco de evolução infecção/doença – cerca de 10% dos indivíduos infectados irão desenvolver doença em alguma altura da vida, sendo esse risco maior nos dois anos que se seguem à infecção.³⁸ Esse risco é substancialmente maior nas crianças com menos de 6 anos e nos doentes imunodeprimidos;³⁸

- ➔ Alguns grupos, nos quais se incluem as crianças com menos de 6 anos e os indivíduos imunodeprimidos, têm maior risco de manifestações graves de TB, potencialmente fatais ou com sequelas graves.³⁸

Não deverão ser submetidos ao TST.³⁸

- ➔ Pessoas que já tenham tido uma grande reacção à tuberculina no passado (flictenas, necrose, etc.);³⁸

- ➔ Grandes queimados ou indivíduos com eczema;³⁸
- ➔ Doentes com infecção vírica grave ou que tenham recebido alguma vacina de vírus vivo há menos de um mês.³⁸

4.1.2. Administração do Teste de Tuberculina

No princípio do século XX, von Pirquet introduziu um teste cutâneo tuberculínico.¹⁶ Na sua técnica, a tuberculina era depositada numa pele limpa que era de seguida escarificada. Ele verificou que a sensibilidade do teste era menor que 100% em formas graves de TB.¹⁶ Na mesma década, Moro introduziu um teste cutâneo simplificado, usando uma geleia de tuberculina num adesivo, ele verificou que a sensibilidade dos resultados era comparável à do método de Von Pirquet.¹⁶ Mendel e Mantoux introduziram quase simultaneamente a técnica intradérmica, permitindo a administração de uma dose exacta de tuberculina com agulha e seringa.¹⁶

As recomendações oficiais referem apenas a técnica intradérmica para a realização de estudos epidemiológicos.^{16,30,33-37} A aplicação local de tuberculina evita o aparecimento das reacções sistémicas e providencia um método local de determinação de hipersensibilidade à substância.^{30,35} O TST deverá ser executado da seguinte maneira:

- ➔ A pele deve ser lavada com água e sabão ou desinfectada com álcool.^{30,35}
- ➔ As seringas devem ser descartáveis, de 1 mL, graduadas em centésimos de mililitro, usando agulhas com calibre 26 e 10 mm de comprimento.^{30,35} Deve ser utilizada uma seringa por prova.
- ➔ A injeção deve ser estritamente intradérmica, na face anterior, terço médio do antebraço esquerdo de modo a formar uma pápula de bordos bem limitados, utilizando 0,1 ml de tuberculina a 2UT PPD-RT23.^{30,35}
- ➔ Se a tuberculina for injectada correctamente deverá aparecer uma pequena pápula de cerca de 5 mm de diâmetro, que desaparecerá ao fim de 10 a 15 minutos.³⁵ O bisel deve estar voltado para cima, com a agulha em direcção longitudinal e no sentido proximal.^{30,35}

Se durante o procedimento houver uma ocorrência que leve a uma técnica incorrecta o teste deve ser repetido de imediato, no braço oposto, com a utilização de novo material.³⁰

4.1.3. Reacção/Leitura do Teste de Tuberculina

A injeção intradérmica da tuberculina, num indivíduo previamente infectado pelo *M.t.* dá origem a um infiltrado de linfócitos previamente sensibilizados, os quais circulam no sangue periférico.³⁷ No local da injeção há uma chamada dos linfócitos T CD₄ e T CD₈, assim como de monócitos e macrófagos, os quais libertam mediadores produzindo o edema e eritema.³⁷ Na sequência do processo e devido a um aumento da actividade metabólica das células inflamatórias resulta uma relativa hipóxia e acidose a qual pode ser suficiente para dar origem a ulceração e necrose.³⁷ Nas pessoas expostas e infectadas recentemente pelo *M.t.*, a reacção só tem tradução entre as três e as oito semanas após a infecção.³⁷

A reacção tuberculínica, exemplo clássico de uma reacção de hipersensibilidade celular retardada começa entre as 5 e as 6 horas, atingindo um máximo entre as 48 e as 72 horas, subsistindo por um período de dias.³⁷ Em certos grupos, idosos ou os que efectuem o teste pela primeira vez, as reacções podem desenvolver-se mais lentamente e não atingir o seu pico antes das 72 horas.³⁷

Por estas razões, a sua leitura deve ser feita entre as 48 e as 96 horas, de preferência às 72 horas, num local bem iluminado, medindo o diâmetro transversal da induração, em milímetros, desprezando o eritema.³⁴⁻³⁹

4.1.4. Interpretação do Teste de Tuberculina

As características operativas do TST dependem da prevalência da doença na comunidade e dos objectivos da sua realização, as suas características são superiores quando utilizado no âmbito de rastreio ou como teste de diagnóstico de ILTB.³⁷ Na interpretação do teste deve-se ter em conta:

1) Prevalência da doença na comunidade

O valor preditivo de um teste positivo em países de baixa prevalência da doença é baixo porque, na ausência de factores de risco para a doença, um resultado positivo é muito provavelmente um falso positivo, ou seja, se a doença não existe, a probabilidade de aquele teste traduzir doença é muito baixa.³⁷ O contrário ocorre em países de alta

prevalência da doença.³⁷ Outros factores a ter em conta na interpretação do TST são a prevalência de infecção por micobactérias não tuberculosas na comunidade e a taxa de vacinação com BCG.³⁷

2) Porque se faz o teste

As características operacionais do teste aumentam se for efectuado em pessoas que se suspeita terem infecção, como o rastreio de contactos, rastreio de populações de risco ou como suspeita de doença.³⁷

- ➔ Consideram-se não reactivos os indivíduos com valores de induração < 5 mm;
- ➔ Consideram-se reactivos se os valores de induração forem:

→ ≥ 5 mm em crianças sem vacinação prévia com BCG ou indivíduos imunodeprimidos;

→ ≥ 10 mm em imunocompetentes, contactos recentes com doente bacilífero, sem BCG recente;

→ ≥ 15 mm qualquer que seja o estado vacinal e de contacto.

Considera-se também infecção se houver um aumento de 10 mm entre duas provas tuberculínicas realizadas com intervalo máximo de 2 anos ou se se verificar passagem de não reactiva a reactiva.³⁷

Causas para falsos negativos:

- Má execução técnica^{35,37}
- Défice imunitário devido a idade avançada, terapêutica imunossupressora (corticósteroides e citostáticos) e infecção pelo VIH (sobretudo se o número de linfócitos CD₄ <500)^{35,37}
- Desnutrição, sobretudo se associada a uma perda de peso recente^{35,37}
- Na presença de uma infecção grave, incluindo a TB^{35,37}
- Na presença de uma infecção vírica ou vacinação com vírus vivo (vacina da papeira ou rubéola) há menos de um mês.^{35,37}

Causas para falsos positivos:

- Infecção por micobactérias não tuberculosas (menos de 5% de todas as reacções superiores a 10 mm)^{35,37}
- Vacinação pelo BCG.^{35,37}

I. *Boosting*

A repetição do TST em pessoas não infectadas não as sensibiliza à tuberculina.³⁵ No entanto, uma vez estabelecida a hipersensibilidade à tuberculina para qualquer espécie de micobactérias, incluindo a do BCG, a reacção pode gradualmente aumentar.³⁸ Quando testadas, estas pessoas, apesar de sensibilizadas, poderão não evidenciar qualquer reacção cutânea.³⁸ A repetição do teste pode levar a uma estimulação da hipersensibilidade retardada, conduzindo ao aparecimento ou ao aumento da induração – efeito intensificador ou efeito de *booster*.^{38,40-43} Embora o efeito intensificador possa ocorrer em qualquer idade, a sua importância é mais significativa acima dos 55 anos.^{38,40-43}

Este fenómeno de intensificação pode levar à detecção de falsas conversões, pelo que o recurso à realização do TST em duas fases, técnica de *two steps* nos permite ultrapassar este problema, estando indicada apenas quando se prevê uma realização sequencial de provas tuberculínicas.⁴¹

A técnica do TST em duas fases destina-se aos não reactivos e consiste na realização, no braço oposto, do mesmo teste ao fim de 7 a 14 dias em relação à primeira prova.^{40,44}

II. Conversão

Conversão é definida como o desenvolvimento de hipersensibilidade retardada aos antígenos micobacterianos seguida de uma nova infecção por *M.t.*, micobactérias não tuberculosas ou vacinação pelo BCG.⁴⁵

III. Distinguir *boosting* de conversão

Existem três métodos possíveis para distinguir estes dois fenómenos: a situação clínica, o tamanho das reacções no segundo teste (ou aumento do primeiro para o segundo), e o valor preditivo de um segundo teste positivo.⁴⁵

a) Clínica

Boosting – Podemos atribuir um aumento do tamanho da reacção quando este é visto após um intervalo de 1 a 5 semanas em que não houve a possibilidade de exposição ao bacilo.⁴⁵

Conversão – Ocorre quando um indivíduo que é previamente negativo à tuberculina torna-se positivo após ter sido vacinado com o BCG, ou após exposição

significativa, como um surto ou como resultado de um contacto próximo com um caso índice altamente contagioso.⁴⁵

b) Tamanho

O critério mais frequentemente recomendado para distinguir este fenómeno é usar o tamanho absoluto da segunda reacção e/ou o aumento de tamanho.⁴⁵ Conversão foi definida como a segunda reacção de >10 mm e um aumento da primeira de pelo menos 6 mm.⁴⁵

III. Reversão

A reversão é mais comum em idosos, estima-se que 8% por ano, naqueles em que a reacção inicial á tuberculina é entre 5 a 9 mm, ou entre 10 a 14 mm, ou naqueles em que se manifesta o fenómeno de *boosting*.⁴⁵ O fenómeno da reversão enfatiza que, quando a reacção á tuberculina é de ≥ 10 mm, os resultados de novos testes são difíceis de interpretar.⁴⁵ Por exemplo, quando uma reacção à tuberculina positiva reverte para negativa e se torna positiva de novo, não existe informação clínica ou epidemiológica para interpretar este fenómeno.⁴⁵

IV. Vacinação com o BCG

A sensibilidade cutânea à tuberculina desenvolve-se entre 2 a 10 semanas após a infecção. Contudo, alguns indivíduos infectados – incluindo aqueles cuja vasta série de circunstâncias impede as funções imunitárias, mas também outros sem estas condicionantes – não reagem à tuberculina. Ao contrário, alguns indivíduos sem probabilidade de infecção com *M.t.* apresentam sensibilidade à tuberculina e exibem resultados positivos no TST após vacinação com o BCG, por infecção com micobactérias que não as do complexo *M.t.* ou devido a outros factores não determinados.⁴⁶

Portugal tem uma cobertura vacinal pelo BCG de 95%.^{37,47} Está documentado que a vacina do BCG é eficaz na prevenção de meningite e TB disseminada em crianças. Mas não previne a infecção primária e a reactivação da ILTB.⁴⁶

Em Portugal, a alta taxa de vacinação pelo BCG e a elevada prevalência de TB origina que no adulto se encontrem frequentemente reacções positivas à tuberculina, superiores a 10 mm.³⁷

A utilização sistemática de tratamento preventivo em todos os indivíduos não seria exequível e provavelmente seria inadequada face às características

epidemiológicas da nossa população. Tem-se preferido assim valorizar um valor de TST com maior especificidade, embora menos sensível, maior que 15 mm.³⁷ O aparecimento dos novos testes com maior especificidade permite alterar esta prática com uma melhor caracterização destes TST positivos, graças à sua maior especificidade.³⁷

4.1.5. Sensibilidade e Especificidade do Teste de Tuberculina

A história do TST pode ser agrupada em 3 períodos. Num primeiro período, no princípio do século XX, as pesquisas sobre a tuberculina concentraram-se na sensibilidade do teste. Numa segunda fase, abordou-se o problema da especificidade do teste.³⁷ Hoje, os estudos concentram-se em ambas as características, ou seja, no seu valor preditivo. O valor preditivo do teste é influenciado pela prevalência da doença na população, da taxa de vacinação com o BCG e dos objectivos da sua realização, as suas características são superiores quando utilizado no âmbito de rastreio ou como teste diagnóstico de ILTB.³⁷

O valor preditivo de um teste positivo em países de baixa prevalência da TB é baixo porque, na ausência de factores de risco para a doença, um resultado positivo é muito provavelmente um falso positivo, se a doença não existe, a probabilidade de aquele teste traduzir doença é muito baixa. O contrário ocorre em países de alta prevalência da TB.³⁷

A sensibilidade do TST na detecção de ILTB não pode ser determinada com certeza. A grande fraqueza do TST é a possibilidade de existência de falsos negativos. A anergia em doentes imunocomprometidos, infectados pelo VIH e doentes a fazer tratamento imunossupressor, pode resultar em diminuição da sensibilidade do teste.³⁷

As críticas que têm sido levantadas em relação ao TST são sobretudo:

- ➔ Ausência de um valor objectivo de positividade;^{37,46}
- ➔ Diminuição da sensibilidade em grupos de risco para TB;^{37,46}
- ➔ Especificidade condicionada por reacções cruzadas com a vacinação com o BCG e a infecção com micobactérias não tuberculosas;^{37,41,46}
- ➔ Requer mais do que uma visita à unidade de saúde e exige que seja feito por pessoal treinado;^{37,41,46}

► Persistem dúvidas em relação aos testes falsos positivos, o que obriga a tratar indivíduos sem infecção, e a falsos negativos, com consequente não tratamento de indivíduos realmente infectados.³⁷

4.2. Interferon Gamma Release Assays

Recentemente surgiram no mercado novas técnicas, os *Interferon Gamma Release Assays*, que permitem analisar a resposta imunológica à infecção por *M.t.*.^{46,47} Estão actualmente comercializados:⁴⁷

- QuantiFERON[®]-TB Gold test
- QuantiFERON[®]-TB Gold-in-Tube test
- T.SPOT[®].TB test

Em Portugal o teste imunológico utilizado é o teste QuantiFERON[®]- TB Gold *In-Tube*, baseia-se no conceito de que células T de indivíduos previamente sensibilizados por antígenos do *M.t.*, células T de memória, libertam Interferão-Gama quando reestimuladas por antígenos específicos.^{48,49}

4.2.1. Conceito do IGRA

Na procura por novos antígenos que substituam o PPD, várias regiões do genoma do *M.t.* foram definidas como sendo unicamente expressas por cepas de *M.t.*, não sendo encontradas na cepa vacinal do *M.bovis* (BCG) ou em outras espécies de micobactérias.⁴⁹ Essas regiões presentes no genoma do *M.t.*, e ausentes no do *M.bovis*, são conhecidas como regiões de diferença, RDs, tendo sido caracterizados 16 RDs. Na RD1 são codificados pelo menos dois antígenos promissores para a detecção da TB conhecidos como *Early Secreted Antigenic Target 6-kDa*, *Culture Filtrate Protein 10-kDa* e TB7.7(p4).⁴⁹ As proteínas, ESAT-6 e CFP-10, estão essencialmente presentes em micobactérias patogénicas como o *M.t.*, *M.bovis* e *M.africanum*. pela sua capacidade de induzir a activação de células T durante o início da TB, moléculas com ESAT-6 e CFP-10 apresentam um importante papel em certos estadios do crescimento micobacteriano e na sobrevivência intracelular.⁵⁰

Este teste, ao contrário do teste cutâneo com o PPD, é realizado *in vitro*, através da cultura de uma amostra de células do sangue periférico do doente, por 24 horas, em presença de antígenos do *M.t.*.⁴⁹ Este teste baseia-se na detecção de IFN- γ produzido pelos linfócitos após estimulação com determinados péptidos que mimetizam proteínas presentes nas estirpes patogénicas do complexo *M.t.*, mas ausentes da estirpe BCG vacinal e da maioria das micobactérias não tuberculosas, seguido de medição/detecção do IFN- γ produzido.⁴⁹ As células sensibilizadas e específicas produzem e secretam IFN- γ no sobrenadante da cultura, que pode ser posteriormente detectado por meio de um ensaio de imunoabsorção enzimática.⁴⁹ Uma alta produção de IFN- γ em resposta a antígenos específicos do *M.t.* indica sensibilização prévia, mas não necessariamente doença activa.⁴⁹ A TB activa está associada a menor produção de IFN- γ , parecendo relacionar-se com a gravidade da doença e tempo de tratamento.⁴⁹

As proteínas micobacterianas (ESAT-6, CFP-10 e TB7.7(p4)) estão ausentes de todas as estirpes do BCG e da maioria das micobactérias não-tuberculosas, à excepção de *M.kansasii*, *M.szulgai* e *M.marinum*.^{49,50} Indivíduos infectados com organismos do complexo *M.t.* normalmente têm linfócitos no sangue que reconhecem estes e outros antígenos micobacterianos. Este processo de reconhecimento envolve a geração e a secreção da citocina IFN- γ .^{49,50} A detecção e subsequente quantificação de IFN- γ constituem a base deste teste.^{49,50}

4.2.2. Indicação para IGRA

Actualmente, as principais directrizes a nível mundial recomendam o uso do IGRA como teste complementar do TST positivo.^{50,51} A Direcção Geral de Saúde desenvolveu em 2009 um projecto financiado ao abrigo do Quadro de Referência Estratégico Nacional no sentido de expandir o acesso aos testes IGRA, tendo-se optado pela aquisição do QFT-GIT.⁴⁸

A população alvo para a realização deste teste são todas as pessoas em risco de ILTB, de qualquer idade e qualquer que seja o seu estado de imunocompetência, desde que sejam candidatos a tratamento da ILTB e em que o TST foi considerado insuficiente para decisão, mesmo depois de provocado o efeito de *boosting* para despiste de falsos negativos, usando a designada técnica de *two steps*.^{48,50,51}

Linhas orientadoras da DGS:

- I. Os testes IGRA deverão ter como objectivo a decisão de tratamento da ILTB;⁴⁷
- II. Em regra, deverão ser efectuados em complemento e a seguir ao TST positivo no sentido de o confirmar;^{48,52,53}
- III. A interpretação dos resultados discordantes deverá ter em conta o grau de risco de transmissão e a vulnerabilidade da pessoa candidata a tratamento, devendo, na generalidade dos casos, ser dada primazia ao resultado do teste IGRA;^{48,53}
- IV. O processo de decisão tem como contextos de referência as duas situações em que mais frequentemente se aplica: o rastreio de contactos próximos de um caso de TB infecciosa e a avaliação do risco em candidatos a tratamentos imunossuppressores;^{48,53}
- V. O processo de decisão em outros contextos terá de ter em conta aspectos específicos conforme se trate de testes feitos no âmbito da vigilância sequencial de populações em risco ou de controlo de surtos. A interpretação dos testes nestes últimos contextos deverá ser objecto de orientações específicas.^{48,53}

4.2.3. Realização do IGRA

O teste é realizado em duas fases. Primeiro, o sangue total é recolhido para dentro de cada um dos tubos para colheita de sangue do QFT-GIT: um tubo de controlo nulo, um tubo de antígeno da TB e um tubo opcional de agente mitogénico.⁴⁸⁻⁵¹

O tubo de agente mitogénico pode ser usado com o teste QFT-GIT como controlo positivo. Isso pode justificar-se caso haja dúvidas sobre a situação imunológica do indivíduo. O tubo de agente mitogénico também pode servir de controlo para manuseamento e incubação correctos do sangue. Os tubos devem ser incubados a 37°C. Na sequência de um período de incubação de 16 a 24 horas, os tubos são centrifugados, o plasma é retirado e a quantidade de IFN- γ (UI/mL) é medida pelo ELISA.⁴⁸⁻⁵¹

4.2.4. Interpretação dos resultados

Os resultados do QFT-GIT são interpretados usando os seguintes critérios:⁴⁹

Tabela 1. Critérios para interpretação dos resultados do QFT-GIT.

QuantiFERON®-TB	Relatório/ Interpretação
Negativo	Infecção por <i>M. t.</i> NÃO provável
Positivo	Infecção por <i>M. t.</i> Provável
Inconclusivo	Resultados são inconclusivos quanto à resposta ao antigénio da TB

A magnitude do nível de IFN- γ medido não pode ser correlacionada com o estágio nem o grau de infecção, com o nível de resposta imunitária nem com a probabilidade de progressão para doença activa.⁴⁹

Diagnosticar ou excluir a TB doença e avaliar a probabilidade da ILTB exige uma combinação das conclusões retiradas da avaliação epidemiológica, histórica, médica e de diagnóstico que deverão ser levadas em conta ao interpretar os resultados do QFT-GIT.⁴⁸⁻⁵³

4.2.5. Sensibilidade e Especificidade do IGRA

Tal como acontece com o TST, o teste IGRA não permite distinguir entre doença e latência.⁴⁸ Deve-se ter em conta a elegibilidade para o tratamento, ou seja, critérios de tratamento para a ILTB, exclusão da existência de TB activa, ponderação dos riscos de hepatotoxicidade e de má adesão do doente.⁴⁸

A determinação da sensibilidade ou especificidade deste teste tem os mesmos problemas do TST, falta um teste fiel *standard* de diagnóstico de ILTB.³⁸ No entanto, apresenta algumas mais-valias:

- ➔ Têm uma interpretação mais reprodutível, uma vez que os resultados são qualitativos (positivo/negativo/indeterminado);⁵⁴
- ➔ Não são afectados pela vacinação BCG, reduzindo assim os resultados falso positivos;⁵⁴
- ➔ Não apresentam efeito *boosting*, isto é, a realização do teste IGRA não afecta o resultado de testes posteriores;⁵⁴
- ➔ Têm demonstrado maior especificidade, particularmente nas pessoas imunocompetentes.⁵⁴

Os estudos efectuados comparando este teste com o TST mostram que tem maior especificidade (89 a 100%) e semelhante sensibilidade (58 a 89%) em doentes com TB doença correlacionando-se melhor com o risco de infecção.³⁸ Só exige uma ida à unidade de saúde, mas por outro lado incluem a necessidade de equipamento e pessoal especializado para a realização do teste, exige que seja efectuada uma punção venosa e apoio laboratorial (o produto tem de ser entregue em 12/24 horas ao laboratório).^{38,49-51}

Em doentes imunodeprimidos e em crianças existe o risco de falsos negativos, devido à baixa sensibilidade. Um resultado negativo de QFT-GIT não exclui a possibilidade de infecção com *M.t.* nem de TB: resultados falsos-negativos podem dever-se ao estágio da infecção (a amostra pode ter sido obtida antes do desenvolvimento da resposta imunológica celular) estados co-mórbidos que afectem as funções imunitárias, manuseamento incorrecto dos tubos de colheita de sangue a seguir à punção venosa, realização incorrecta da análise ou outras variáveis imunológicas.⁴⁹⁻⁵¹

Um resultado positivo de QFT-GIT não deve ser a única base – nem a definitiva – de determinação da infecção com *M.t.*. A realização incorrecta da análise pode causar respostas falsas-positivas.^{38,49-51}

5. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA TUBERCULOSE LATENTE

O tratamento da ILTB é um progresso na abordagem da TB, permitindo evitar casos de doença no futuro e, consequentemente, transmissão da doença. O seu diagnóstico e tratamento devem, contudo, ser bem ponderados e orientados.³⁸

5.1. Diagnóstico da Tuberculose Latente

O rastreio de contactos ou estudo das pessoas que estiveram em contacto com doentes infecciosos, é um componente importantíssimo no controlo da TB. Os contactos de doentes com TP constituem o grupo demograficamente definível com maior risco relativo conhecido, depois dos infectados pelo VIH.⁵⁹ A metodologia para a selecção dos contactos a estudar e os procedimentos de investigação nos mesmos, orientaram-se por recomendações aceites internacionalmente.^{59,60}

a) Definição de contacto próximo e de co-habitante

- ➔ As pessoas que permaneceram pelo menos 40 horas com o caso índice nos 3 meses antes do diagnóstico, são chamadas “contactos próximos”;⁵⁹
- ➔ As pessoas que vivem na mesma casa, são chamadas “co-habitantes”;⁵⁹

b) Selecção dos contactos conforme a definição do caso índice

- ➔ Quando o caso índice é bacilífero, o rastreio dos familiares e contactos na escola, trabalho ou contactos sociais deve ser iniciado imediatamente.⁵⁹
- ➔ Quando o caso índice não é bacilífero mas tem cultura positiva, a investigação inicial deve limitar-se aos contactos próximos e co-habitantes e, só excepcionalmente se expande, se se encontrar uma prevalência de reactivos à tuberculina muito maior do que se esperava.⁵⁹
- ➔ Quando a cultura é negativa, o rastreio faz-se estritamente aos contactos próximos e co-habitantes.⁵⁹
- ➔ Quando o caso índice tem menos de 15 anos de idade, o rastreio dirige-se à identificação da fonte de infecção, independentemente da localização e bacteriologia da doença.⁵⁹

c) Procedimentos conforme o resultado do TST e teste IGRA

Os testes IGRA devem ser usados no diagnóstico de ILTB, como complemento do TST, de forma a aumentar a sensibilidade e especificidade do processo de rastreio em pessoas com risco acrescido de TB e sempre que exista intenção de ponderar tratamento.⁵³ O resultado do IGRA deverá, em regra, liderar na decisão final:⁵⁹

- ➔ Se o IGRA for positivo confere elegibilidade para tratamento;
- ➔ Se o IGRA for negativo deve fazer suspender a decisão.

Contudo, perante um elevado risco ou vulnerabilidade e suspeita de ILTB, qualquer um dos testes positivo, TST ou IGRA, confirma o diagnóstico e torna o caso elegível para tratamento.⁵⁹

Na ponderação dos critérios para tratamento, quando é referido o valor inicial da reacção à tuberculina pressupõe-se que se trata da reacção depois de provocado o efeito de *boosting* para despiste de falsos negativos, usando a técnica de *two steps*.⁵⁹

A. Crianças com menos de 5 anos

As crianças com menos de 5 anos com contacto próximo de doentes infecciosos deverão receber quimioprofilaxia desde o primeiro momento a serem testados à tuberculina:⁵⁹

- I. Se a reacção for \geq a 10 mm devem fazer tratamento de ILTB seja qual for o resultado do teste IGRA, que se torna dispensável;⁵⁹
- II. Se a reacção estiver compreendida entre 5 e 9 mm e o teste IGRA for positivo, têm indicação para tratamento da ILTB. Caso contrário, se o IGRA for negativo ou indeterminado, recomenda-se a repetição do TST às 8 a 12 semanas para então se avaliar a variação da reacção. No caso de se tratar de uma criança não vacinada com BCG, com reacção à tuberculina \geq a 5 mm torna-se só por si elegível para tratamento da ILTB.⁵⁹
- III. Se a reacção à tuberculina for $<$ 5 mm tem indicação para tratamento se o IGRA for positivo. Caso contrário deve aguardar-se até nova avaliação tuberculínica no termo do período de quimioprofilaxia ou às 8-12 semanas.⁵⁹

B. Pessoas de qualquer idade com imudepressão

Um resultado tuberculínico positivo (≥ 5 mm) torna dispensável a requisição do teste IGRA, uma vez que, por si só, o TST é suficiente para tornar esta população elegível para tratamento.⁵⁹

Sempre que o resultado do TST for negativo (< 5 mm) deve ser requisitado teste IGRA – um resultado de IGRA positivo torna o doente elegível para tratamento. Perante um resultado indeterminado ou negativo deve repetir-se o TST às 8-12 semanas. Entretanto, deve considerar-se a instituição de quimioprofilaxia.⁵⁹

C. Crianças com idade igual ou superior a 5 anos ou adultos não imunodeprimidos

Um resultado do TST ≥ 15 mm confere elevado grau de elegibilidade. Contudo, se for acessível, o teste IGRA irá contribuir para a ponderação do tratamento – um resultado de IGRA negativo ou indeterminado poderá suportar a decisão de aguardar e repetir os testes.⁵⁹

Um resultado do TST entre 10-14 mm requer confirmação com teste IGRA: se o resultado do IGRA for positivo, o doente é elegível para tratamento; se for negativo, não é elegível e deve repetir o teste IGRA às 8-12 semanas; se for indeterminado, a decisão de tratamento deve ser ponderada, de forma individualizada e conforme o risco, devendo repetir-se o teste IGRA às 8-12 semanas.⁵⁹

Um resultado do TST negativo (< 10 mm) não requer confirmação com IGRA. Deve ponderar-se a decisão de tratamento e repetir o TST às 8-12 semanas.⁵⁹

D. Interpretação dos testes IGRA para decisão de tratamento preventivo em doentes candidatos a tratamento com anti-TNF α

Segundo as recomendações elaboradas em conjunto pelas Sociedades Portuguesas de Reumatologia e de Pneumologia e que foram adoptadas pelo Programa Nacional de Luta contra a Tuberculose como documento de referência em Portugal, da mesma forma que no caso do rastreio dos contactos, também nos candidatos a anti-TNF α é necessário ter em consideração o estado imunitário do doente no momento do rastreio. Dada a vulnerabilidade destes doentes ao desenvolvimento de formas graves de

TB activa, o valor do TST deverá ser baixo e igual qualquer que seja a situação imunitária estimada, positivo se ≥ 5 mm.⁵⁹

Os mais vulneráveis são os doentes considerados imunodeprimidos à partida. Serão elegíveis para tratamento quaisquer que sejam os resultados dos testes, do TST ou do IGRA.⁵⁹

Relativamente aos doentes que forem considerados não imunodeprimidos, se o TST for positivo, são elegíveis para tratamento, podendo ser vantajoso fazer o teste IGRA para confirmar a infecção. Se tiverem tuberculina negativa e IGRA negativo, ou indeterminado, deve manter vigilância clínica sistemática durante o tratamento anti-TNF α para detecção precoce de reactivação tuberculosa ou ponderação de tratamento de ILTB. Nos casos em que se detectarem sequelas de TB ou nódulos de Gohn e que não tenham recebido tratamento anti-tuberculoso anterior deve considerar-se a indicação de tratamento.⁵⁹

5.2. Tratamento da Tuberculose Latente

A. Esquemas Terapêuticos no adulto imunocompetente

O esquema com Isoniazida é o esquema classicamente aconselhado para a grande maioria dos indivíduos.⁵⁶ E o único em que estudos controlados e randomizados provam a eficácia e analisam os efeitos secundários.³⁷ A duração do tratamento estabelecida é de nove meses, usado em regime diário, considerando-se que confere cerca de 90% de protecção. O tratamento durante seis meses faz descer a protecção para 70%.^{56,37}

Em qualquer dos casos, a existência de doença hepática prévia (hepatite ou cirrose) contra-indica o seu uso.^{37,56,57,61} A administração de vitamina B₆ reduz os efeitos centrais e periféricos da H sobre o sistema nervoso central e deve ser administrada em pessoas com história de consumo de bebidas alcoólicas, grávidas, mulheres em pós-parto, lactentes, malnutridos, infectados com VIH, pessoas com neoplasia, doença hepática, diabetes ou neuropatia periférica pré-existente.^{37,56,61} Embora conhecendo-se a eficácia deste regime, verifica-se que a adesão ao tratamento é baixa, diminuindo progressivamente com o tempo de duração do mesmo, calculando-se que

apenas 60,5% o completam.^{37,56} O abandono da terapêutica em indivíduos “não doentes” é um factor importante a ter em conta.^{37,56,57}

O esquema terapêutico com 2 meses de Rifampicina e Pirazinamida administrado diariamente surge como alternativa nos contactos de doentes Isoniazida-resistentes, quando surgem efeitos secundários à H ou quando se suspeita que a adesão ao regime prolongado de tratamento é logo à partida tido como difícil.³⁷ A eficácia e segurança deste esquema terapêutico, utilizado durante dois meses, é similar ao esquema 9H devendo, sempre que possível, ser administrado em regime de TOD.^{37,56}

Está contra-indicado em indivíduos com doença hepática activa, insuficiência renal terminal, transplantados e nas mulheres grávidas. A associação de outros medicamentos hepatotóxicos ou alcoolismo implica vigilância apertada.^{37,56}

O uso de R durante 4 meses é o tratamento proposto quando surge intolerância à Z ou H ou nos contactos de doentes com resistência conhecida a estes dois fármacos.^{37,56,57}

Nos contactos de doentes com TB MR e em alto risco de desenvolver doença, o esquema terapêutico recomendado inclui Z+E ou Z+Fluoroquinolona (ofloxacina, ciprofloxacina, levofloxacina) durante 6 meses.⁵⁶ O uso diário da associação HR durante três meses tem sido utilizado no Reino Unido e tem eficácia comprovada, conseguindo-se uma redução do número de casos de TB infantil de 25% para 4%.^{37,56}

No nosso país optou-se há vários anos pelo esquema 2HRZ, baseado nas bases teóricas do tratamento da TB, na elevada resistência primária à H e na melhor adesão ao tratamento.^{37,56}

Existem poucos estudos sobre a utilização deste esquema nos seronegativos. Nos VIH⁺ existem alguns estudos prospectivos randomizados assim como estudos experimentais em que a eficácia do esquema HRZ foi comparada com o uso isolado de H ou de R e com a associação RZ: a eficácia é similar, embora se tenha verificado uma acção mais rápida com o esquema RZ, julga-se que a absorção da R é diminuída quando associada a outras drogas, razão pela qual o esquema deve ser utilizado durante 3 meses.^{1,37,56}

Pela experiência obtida no nosso país, após vários anos de utilização deste esquema triplo, não se verificou aumento de efeitos acessórios, aguardando-se os resultados da eficácia deste esquema.³⁶

B. Esquema terapêutico na quimioprofilaxia e tratamento da ILTB na criança

Apesar da doença afectar principalmente os adultos, atinge também as crianças através do contágio com doentes bacilíferos. Nos países em vias de desenvolvimento, estima-se que em cada ano ocorram 1.3 milhões de casos e 450.000 mortes por TB em menores de 15 anos (entre 8 a 20% do total de mortes/ano por esta doença).^{37,56}

A TB infantil é um indicador sentinela excelente para se ter a noção de como se encontra a TB numa comunidade e do êxito ou fracasso das medidas de controlo adoptadas. É sempre indicativa de uma transmissão recente do *M.t.*, traduzindo uma falência do sistema de Saúde Pública para conter a epidemia.³⁷

A quimioprofilaxia consiste na administração profilática de terapêutica a crianças em risco de adquirirem TB e que não estão infectadas pelo *M.t.*.^{37,56} Se já estiverem infectadas, 5 a 10% podem evoluir para doença ao longo da sua vida (50% nos 2 primeiros anos após a infecção). Este valor pode atingir os 40% nas crianças mais pequenas.⁵⁶ É fundamental incluir num programa de luta anti-tuberculosa a identificação e tratamento destas situações. O seu tratamento reduz a probabilidade de progressão para doença dos 5 a 10% previstos para menos de 0,5%.^{37,56}

Esquema terapêutico utilizado na quimioprofilaxia de crianças e adolescentes com idade inferior a 16 anos.^{37,56,62,63}

- H – 5 a 10 mg/kg/dia (máx. 300 mg), em toma única;
- R – 10 a 20 mg/kg/dia (máx. 600 mg), toma única (se o caso índice tiver doença por bacilo resistente à isoniazida);
- Caso particular da multirresistência – fármacos de sensibilidade comprovada;
- Manter a terapêutica enquanto houver contágio e mais 3 meses após este ter terminado, fazendo avaliação clínica da criança mensalmente;
- No final da terapêutica repetir a prova tuberculínica. Se não houver critérios de ILTB, suspender a medicação definitivamente. Se os houver estudar e tratar como tal.

Para o tratamento da ILTB recomenda-se dois meses de terapêutica com HRZ, nas seguintes doses:

- H – 5 a 10 mg/kg/dia (máx. 300mg), toma única^{37,56,62,63}

- R – 10 a 20 mg/kg/dia (máx. 600 mg), toma única^{37,56,62,63}
- Z – 25 a 35 mg/kg/dia (máx. 1,5 g), toma única^{37,56,62,63}

Outros esquemas terapêuticos com eficácia demonstrada são: 6H, 9H ou 12H, 4HR e 2RZ.^{37,56}

Observar a criança ao fim de 1 mês, para avaliar a sua evolução e os possíveis efeitos secundários da medicação. Se os houver, suspender definitivamente a terapêutica. Não é necessária avaliação laboratorial se não houver suspeita clínica de complicações.⁵⁶

No final do tratamento deve ser repetida a avaliação clínica e radiológica. Caso haja alterações nesta avaliação considerar a possibilidade de evolução para TB.³⁷

Se o caso índice tiver tuberculose resistente, fazer a terapêutica da criança baseada no teste de sensibilidade aos antibacilares.^{37,56}

E. Tratamento da tuberculose latente em doente adulto infectado pelo VIH

A epidemia de infecção pelo VIH aumentou o peso da TB, especialmente em populações com alta prevalência de ILTB nos adultos jovens.^{1,37,56}

Uma vez que as defesas contra o *M.t.* dependem da imunidade mediada por células, a infecção pelo VIH é o factor de maior risco conhecido de progressão da ILTB para TB. Os indivíduos com TST positivo e infecção pelo VIH têm um risco anual de 8 a 10% de desenvolver TB doença.^{37,56}

O tratamento da ILTB parece ser efectivo na redução da incidência de TB e mortes por TB em adultos infectados pelo VIH com TST positivo.^{1,19,37,56}

A escolha do regime adequado depende de factores como adesão, efeitos colaterais, custo e sensibilidade/resistência. Os esquemas de curta duração deverão ser considerados em circunstâncias muito específicas em que possam trazer um aumento de adesão à terapêutica.^{1,37,56}

5.2.1. Efeitos Secundários

Os fármacos antibacilares são na maioria dos casos bem tolerados, sendo no entanto os efeitos secundários mais frequentes nos doentes infectados pelo VIH dado o uso concomitante com as drogas antiretrovirais, antibióticos profiláticos e patologias

associadas nomeadamente hepática, como a co-infecção pelos vírus de hepatite B e C.^{1,37,56-58}

A neuropatia periférica é mais frequente no doente VIH⁺, dada a sua associação à infecção VIH avançada, uso combinado com outros fármacos que só por si também induzem neuropatia: estavudina, didanozina; etilismo, hepatite C, deficiências nutricionais.^{37,56-58}

O *rash* cutâneo surge em 17% dos casos; o agente causal pode ser um dos fármacos antibacilares (R, Z e a H), fármacos anti-retrovirais (nevirapina, efavirenz) ou mesmo os antibióticos usados na profilaxia (cotrimoxol).^{37,56-58}

Os efeitos gastro-intestinais surgem em 17%, náuseas, vómitos, dispepsia, dores abdominais e diarreia, com maior incidência nas primeiras semanas. A hepatite com o aumento ligeiro das transaminases é frequente, no entanto, o aumento superior a 5 vezes o normal verifica-se em 6% em doentes com patologia hepática prévia, etilismo e em esquemas de associação. No caso de associações, como esquemas de curta duração, verifica-se um risco acrescido de efeitos laterais; por outro lado verifica-se uma maior taxa de adesão bem como uma maior taxa de tratamentos completos.^{37,56-58}

5.2.2. Monitorização Clínica e Analítica

A. Vigilância clínica

Todos os doentes candidatos a tratamento preventivo devem ser avaliados clinicamente no início do tratamento. Essa avaliação deve incidir sobre a existência de doença hepática prévia ou concomitante, hábitos alcoólicos e tratamentos concomitantes.³⁷

A monitorização clínica deve ser feita mensalmente (se faz H ou R isoladamente) ou às 2, 4 e 8 semanas nos esquemas duplos ou triplos contendo H e Z, incidindo fundamentalmente na detecção de reacções adversas.⁵⁶

B. Vigilância laboratorial

A avaliação laboratorial inicial deve incluir hemograma e estudo da função hepática e deve ser repetida mensalmente nos indivíduos:^{37,56}

- Doença hepática prévia ou concomitante;

- História de consumo de bebidas alcoólicas;
- História de consumo de drogas;
- Doente em risco de desenvolver doença hepática crónica;
- Doente VIH⁺;
- Grávidas ou mulheres em pós-parto,
- A tomar outros fármacos hepatotóxicos ou com outras comorbilidades

Não são necessários, por rotina, exames analíticos de base aos indivíduos com mais de 35 anos, previamente saudáveis e que não fazem outra medicação, se é utilizado o esquema 6/9H. No entanto, o risco de toxicidade hepática aumenta com a idade, 1,2% no grupo etário dos 35 aos 49 anos e 2,3% dos 50 aos 64 anos, pelo que nestes grupos deve ser ponderada a relação risco/benefício do tratamento com H.^{37,56}

Nos doentes que fazem apenas H, quando pertencentes a grupos de risco para desenvolvimento de hepatotoxicidade, devem ser obtidos inicialmente os valores séricos das transaminases.³⁷

Nos doentes a fazerem apenas R, se em risco de desenvolver hepatotoxicidade ou outras reacções adversas, deve ser obtido de início o valor das transaminases, bilirrubinas e hemograma com plaquetas.^{37,56}

A monitorização analítica é feita mensalmente nos doentes a fazerem H ou R, se pertencentes a grupos de risco, se os valores iniciais são anormais ou se surgem reacções adversas.⁵⁶

Com os esquemas que utilizam a R e Z, os exames analíticos iniciais incluem hemograma com plaquetas, transaminases e bilirrubinas e devem ser feitos em todos os doentes. A monitorização laboratorial nos doentes a fazerem este esquema deve ser feita às 2, 4, e 6 semanas de tratamento.^{37,56}

6. OBJECTIVOS

I – Fazer o levantamento das características epidemiológicas e clínicas da população que se desloca ao Centro de Diagnóstico Pneumológico de Almada para fazer rastreio de tuberculose (conviventes de doentes com TB, candidatos a terapêutica imunossupressora, indivíduos que se deslocam por iniciativa própria ou indivíduos que pretendem entrar numa comunidade terapêutica);

II – Comparar os resultados de utilização do TST com o teste IGRA no rastreio da TB nos vários subgrupos da população estudada.

7. MATERIAL E MÉTODOS

7.1. Desenho do Estudo

Este é um estudo descritivo que visou comparar os resultados de utilização do TST com o teste IGRA no diagnóstico da Tuberculose Latente no Concelho de Almada.

7.2. Local de Estudo

O estudo teve lugar no Centro de Diagnóstico Pneumológico de Almada, pertencente ao Agrupamento dos Centros de Saúde de Almada (ACES Almada).

7.3. Horizonte Temporal

Para a execução do projecto foram realizados contactos prévios com as entidades colaboradoras. Estes contactos, preparação e elaboração do projecto tiveram uma duração de quatro meses, findos os quais e sendo devidamente autorizado o investigador iniciou a execução do projecto no terreno.

O estudo decorreu de Abril a Julho de 2011.

7.4. Amostragem

A amostra é não-aleatória, a inclusão dos elementos foi determinada por um conjunto de critérios. Os indivíduos que preenchiam os critérios de inclusão eram convidados a participar no estudo de acordo com a sua ordem de chegada ao CPD.

A. Critérios de Inclusão

A amostra compreende indivíduos que se desloquem ao CDP para fazer rastreio:

- 1) Conviventes de doentes com TB;
- 2) Por iniciativa própria;
- 3) Candidatos a terapêutica imunossupressora;
- 4) Candidatos a entrar numa Comunidade Terapêutica.

- 5) A obtenção do consentimento informado.

B. Critérios de Exclusão

- 1) A não obtenção do consentimento informado;
- 2) Que não preencham os restantes critérios de inclusão no Estudo.

7.5. Metodologia de Estudo e Implementação

O rastreio nos indivíduos seleccionados foi constituído por 7 passos:

- 1) O consentimento informado foi entregue a cada indivíduo; nas crianças menores, foi entregue aos pais ou familiares responsáveis. Apenas os que concordaram em participar no estudo foram recrutados.
- 2) Foi aplicado um questionário, pelo investigador, visando a obtenção de dados gerais de cariz sócio-demográfico, história de contacto anterior com TB, antecedentes pessoais, história de contacto actual com TB e dados clínicos;
- 3) Radiografia do Tórax, que foi analisada pela Médica Pneumologista do CDP de Almada;
- 4) Realização do TST com 0,1 mL de 2 unidades de tuberculina (2 UT) purificada (PPD) RT 23 SSI;^{30,38-41,45}
- 5) Colheita de sangue através de uma punção venosa para a realização do QuantiFERON[®] – TB Gold IT.⁴⁸⁻⁵³
- 6) Teste rápido de diagnóstico de VIH_{1/2} (VIKIA[®] HIV_{1/2} - teste rápido de leitura visual, que utiliza a tecnologia imuno-cromatográfica e que permite a detecção qualitativa de anticorpos séricos anti- VIH1 e anti- VIH2 no sangue total)⁶⁴.
- 7) Colheita de amostras de expectoração.

Assim que disponíveis, os resultados dos testes foram disponibilizados à Pneumologista do CDP de Almada para serem usados em conjunto com o questionário, a radiografia e outras avaliações médicas e de diagnóstico.

7.6. Gestão de Dados

A. Questionário

Foi preenchido um questionário por indivíduo e identificado através de um código com ocultação do nome, de forma a garantir o anonimato. O questionário tem uma forma estruturada e incluiu dados pessoais, epidemiológicos (antecedentes pessoais, história de contacto anterior e recente com TB), clínicos (sintomatologia) e resultados laboratoriais, provenientes dos procedimentos utilizados de forma rotineira nos rastreios de TB no CDP de Almada.

O questionário obedeceu aos critérios de preparação e realização de um inquérito por questionário:

- 1) Planeamento do estudo: nesta fase procurou-se delimitar o âmbito do problema a estudar e, conseqüentemente, o tipo de informação a obter. Foram definidos os objectivos, ou pontos-chave do inquérito bem como a formulação de hipóteses teóricas que comandaram a sua preparação e execução;
- 2) Preparação do instrumento de recolha de dados: início da elaboração do questionário, tentando compatibilizar os objectivos de conhecimentos a que o inquérito se propõe com um tipo de linguagem acessível aos inquiridos; através de um pré-teste aplicado a 10 indivíduos, foram previamente ensaiados o tipo, forma e ordem das perguntas que se incluíram no projecto de questionário;
- 3) Aplicação do questionário: o questionário foi aplicado pelo investigador do estudo;
- 4) Análise dos resultados: esta fase incluiu a codificação das respostas, apuramento e tratamento da informação através do programa informático SPSS, para além, da elaboração das conclusões a que o inquérito conduziu.

7.7. Aspectos Éticos

O investigador deu conhecimento do protocolo de estudo á Coordenação do CDP de Almada e incorporou as modificações consideradas necessárias e pertinentes por esta autoridade para implementação do estudo.

Foi obtido o consentimento informado verbal de todos os indivíduos ou responsáveis legais das crianças, e só os que concordaram com a realização do estudo foram recrutados.

O estudo segue as normas internacionalmente estabelecidas de Boa Prática Clínica.

A confidencialidade das informações recolhidas foi garantida, através da codificação dos inquéritos. Apenas o investigador terá acesso à correspondência entre o código e o nome do participante.

8. RESULTADOS

I. Características Sócio-demográficas da população

A amostra estudada é constituída por 32 indivíduos que se deslocaram ao CDP de Almada para fazer rastreio de ILTB. A amostra é constituída por 65,6% (21/32) indivíduos do género masculino e 34,4% (11/32) do género feminino (Gráfico 1).

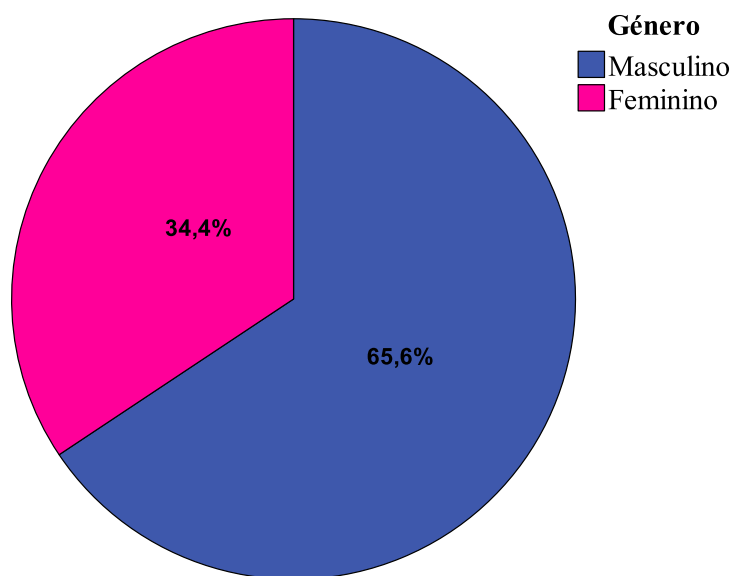


Gráfico 1. Distribuição da amostra segundo o género.

Os participantes no estudo apresentam idades compreendidas entre os 5 e os 80 anos e uma média de idades de 34 anos. Com um desvio padrão de 18,13 anos, a mediana situa-se nos 34,5 anos; o Percentil₂₅ nos 19,25, o P₅₀ nos 34,5 anos e o P₇₅ nos 47,75 anos.

A variável “idade” foi dividida em quatro classes e foi criada a variável “grupo etário”, constituído por: crianças (5-12 anos), adolescentes (13-18 anos), adultos (19-65 anos) e idosos (66-80 anos). Analisando o gráfico 2 verificamos que na amostra estudada, a maior percentagem de indivíduos pertence ao grupo dos adultos constituindo 68,8% da população total, seguindo-se o grupo das crianças (15,6%), o grupo dos idosos (9,4%) e por fim o grupo dos adolescentes (6,3%).

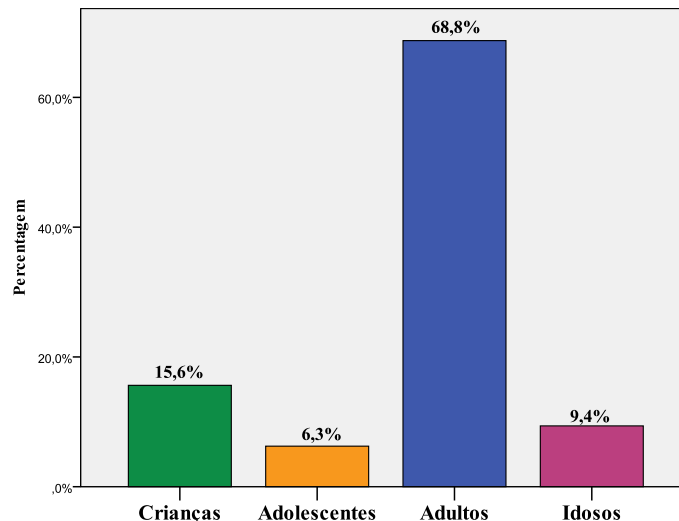


Gráfico 2. Distribuição da amostra segundo o grupo etário.

Segundo a nacionalidade dos inquiridos: 26 são Portugueses (81,3%), 4 Cabo Verdianos (12,5%) e 2 de nacionalidade Angolana (6,3%).

Relativamente á situação profissional: 34,4% estão desempregados (11/32), 31,3% têm emprego (10/32), 6,3% são pensionistas (2/32) e 28,1% são estudantes (9/32).

Constata-se que é uma população com um baixo nível de escolaridade pois, mais de metade da população em estudo tem um nível de instrução inferior ou igual ao 9º ano de escolaridade (6,3% de analfabetos, 21,9% com o ensino primário e 46,9% com o ensino básico completo).

II. Contacto Anterior com Indivíduos com TB e Antecedentes de ILTB

Quando questionados sobre um contacto anterior com alguém com TB, 24 dos inquiridos responderam que nunca tinham tido contacto com alguém com TB anteriormente. Apenas 8 responderam já terem tido contacto prévio com TB. Destes 8, apenas metade tinha feito rastreio na altura do contacto.

Dos inquiridos (n=32) apenas 1 referiu ter história de TB, não sabendo o tipo de TB mas tendo completado o tratamento na altura.

III. História Actual

1. Relativamente ao motivo de rastreio (Gráfico 3) 62,5% (20/32) fizeram o rastreio por serem conviventes de um doente com TB, representado cerca de 2/3 da população, 5 por serem candidatos a terapêutica imunossupressora (15,6%), 4 por iniciativa própria (12,5%) e 3 para entrarem numa Comunidade Terapêutica (9,4%).

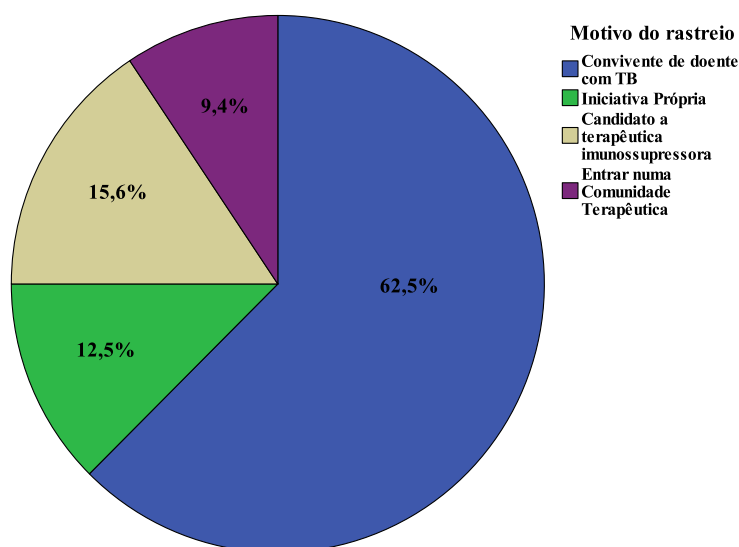


Gráfico 3. Distribuição da amostra segundo o motivo de rastreio.

2. Da população em estudo 65,6% (21/32) referiram ter tido contacto com um indivíduo com TB. Destes 21, 18 indivíduos tiveram um contacto próximo com um doente com TB (17 deles são conviventes de doentes com TB) e três referiram ter tido um contacto ocasional.

Metade dos indivíduos que entraram em contacto com indivíduos com TB tiveram contacto com doente bacilífero (D+) e 12,4% com doente com C+. Os conviventes são o grupo que teve mais contacto, 14 tiveram contacto com um doente com baciloscopias positivas, ou seja, em fase de contágio.

3. Quanto ao grupo de risco a que pertencem: 17 são conviventes; 5 candidatos a terapêutica imunossupressora; 2 sem risco, 2 conviventes e imigrantes; 1 VIH/SIDA, 1 toxicodependente, 1 profissional de saúde, 1 sem abrigo, 1 convivente e VIH, 1 toxicodependente, sem abrigo e recluso.

4. Dos participantes no estudo 43,8% (14/32) tinham regularmente comportamentos de risco, 18,8% apenas fumava tabaco, 6,3% fumava tabaco e consumia álcool, 6,3% fumava tabaco e tinha outro comportamento de risco, 3,1% consumia drogas isoladamente ou em associação com o consumo de álcool. Sendo o consumo de tabaco o comportamento de risco predominante na população em estudo. Estes comportamentos de risco verificam-se essencialmente nos homens, apenas uma mulher referiu ter comportamentos de risco, sendo este o consumo de tabaco. (Gráfico 4)

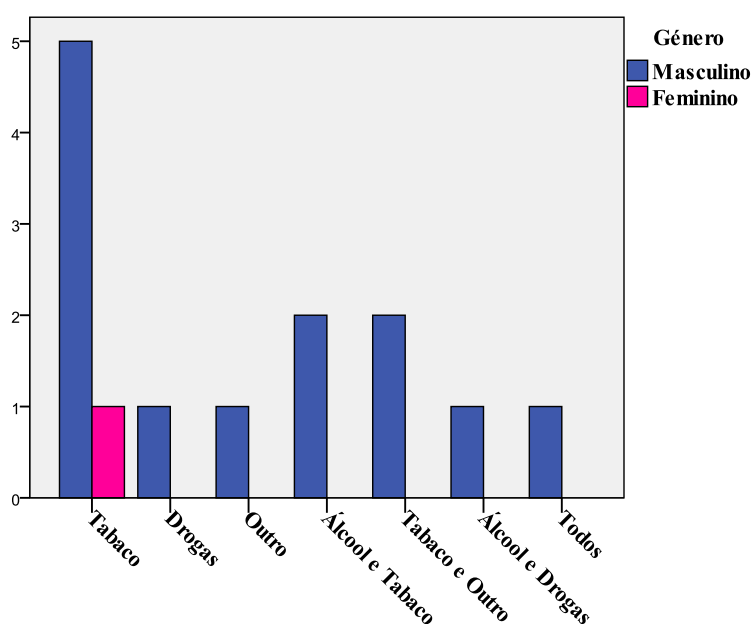


Gráfico 4. Distribuição da amostra segundo o comportamento de risco.

Relativamente aos grupos etários, os comportamentos de risco surgem apenas no grupo dos adultos e no grupo dos idosos, sendo em maior percentagem no grupo dos adultos (n=13), com predominância do consumo de tabaco, isolado ou associado a outros comportamentos de risco, em ambos os grupos.

Quando questionados sobre a sintomatologia (Tabela 2), o sintoma predominante foi a tosse (34,4%), seguida do cansaço fácil a pequenos esforços (25%), da expectoração (21,9%) e do suor nocturno abundante (21,9%). Apenas um indivíduo referiu febre.

Tabela 2. Distribuição da amostra segundo a sintomatologia.

	Sim		Não	
	n	%	n	%
Tosse	11	34,4%	21	65,6%
Expectoração	7	21,9%	25	78,1%
Perda de peso	5	15,6%	27	84,4%
Dor no Tórax	6	18,8%	26	81,3%
Febre	1	3,1%	31	96,9%
Suor nocturno	7	21,9%	25	78,1%
Cansaço fácil	8	25%	24	75%
Perda de apetite	6	18,8%	26	81,3%

IV. Testes de Diagnóstico

Dos inquiridos (n=32), 20 indivíduos fizeram **colheita de expectoração**. Destas 20 colheitas todas apresentaram baciloscopias negativas, no entanto 2 delas foram positivas em cultura (10%).

Todos os inquiridos realizaram **radiografia ao tórax** (n=32), apenas 4 apresentavam alterações (12,5%).

Quanto ao **teste de tuberculina**, 31 dos inquiridos fizeram o 1º TST, 4 fizeram o 2º teste (*two-steps*) e apenas 1 fez o 3º TST (2 meses).

O resultado do 1º TST varia entre 0 mm (valor mínimo) e 31 mm (valor máximo), o resultado do 2º teste varia entre 0 mm (valor mínimo) e 9 mm (valor máximo). O terceiro TST teve apenas um valor que corresponde a 13 mm. Da população estudada (n=32) apenas 6 inquiridos tinham resultados de TST anteriores.

Os resultados do TST anterior variam entre 0 a 20 mm.

Consideraram-se reactivos os indivíduos com valores de induração:

→ ≥ 5 mm - foram registados 5 indivíduos: um no 1º TST (adolescente), três no 2º Teste (uma criança e dois adolescentes) e um indivíduo com resultados anteriores (adulto). Todos eles com registo vacinal/cicatriz do BCG.

→ ≥ 10 mm – foram registados 14 indivíduos com BCG: dez no 1º TST (4 crianças e 6 adultos), um no 3º Teste (adulto) e três indivíduos com resultados anteriores (adultos).

Apenas um indivíduo tinha BCG desconhecida, pertencendo ao grupo dos adultos.

→ ≥ 15 mm – foram registados 12 indivíduos, todos adultos, com BCG: onze indivíduos no 1º TST e um indivíduo com resultados anteriores do teste. Deste grupo foram registados dois sem BCG: um no 1º TST (adulto) e um indivíduo com resultados anteriores (idoso); e dois com BCG desconhecida, ambos no 1º TST (adulto e idoso).

O teste **IGRA** obteve um maior número de resultados negativos (17 para 3, respectivamente) ao contrário do TST, que obteve um maior número de resultados positivos (28 para 12, respectivamente). Em ambos os testes houve resultados indeterminados ou desconhecidos.

Dos inquiridos, 84,4% (27/32) tinham registo da vacina ou cicatriz vacinal da **vacina BCG**, em 9,4% desconhecia-se se tinham sido vacinados e 6,3% não tinham registo nem cicatriz do BCG (Gráfico 5).

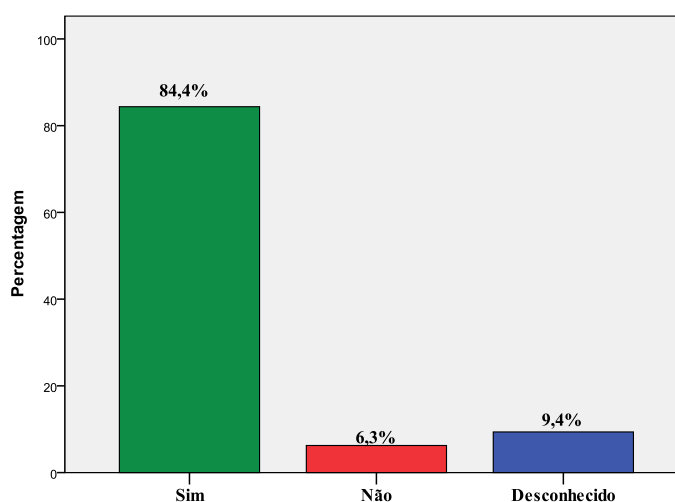


Gráfico 5. Distribuição da amostra segundo a Vacinação com BCG.

Quanto ao resultado do teste **IGRA** (Gráfico 6), em 53,1% dos inquiridos foi negativo (17/32), em 37,5% foi positivo (12/32) e 9,4% dos inquiridos obtiveram um resultado indeterminado para o teste IGRA (3/32).

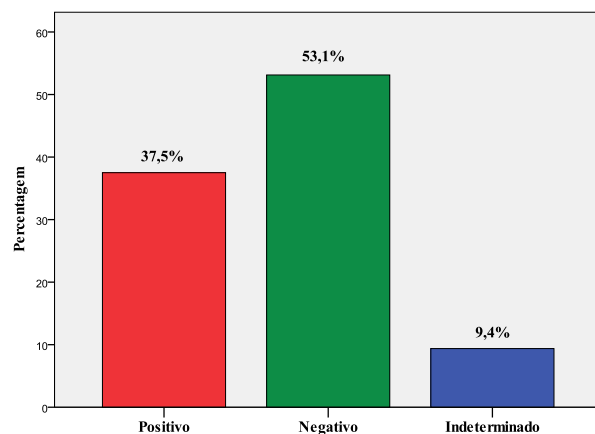


Gráfico 6. Distribuição da amostra segundo o resultado do IGRA.

Dos inquiridos (n=32), 28 fizeram o **teste rápido VIH_{1/2}**, sendo o resultado negativo em todos eles. Os 4 indivíduos que não fizeram teste rápido já tinham resultados antes de virem ao CDP, dois deles já diagnosticados com VIH e os outros dois com análise ao VIH recentes.

V. Seguimento

No final do rastreio (Gráfico 7), 43,8% (14/32) da população em estudo ficou em vigilância, 34,4% (11/32) iniciou tratamento para ILTB, 12,5% (4/32) iniciou quimioprofilaxia e 6,3% (2/32) iniciou tratamento para TB doença.

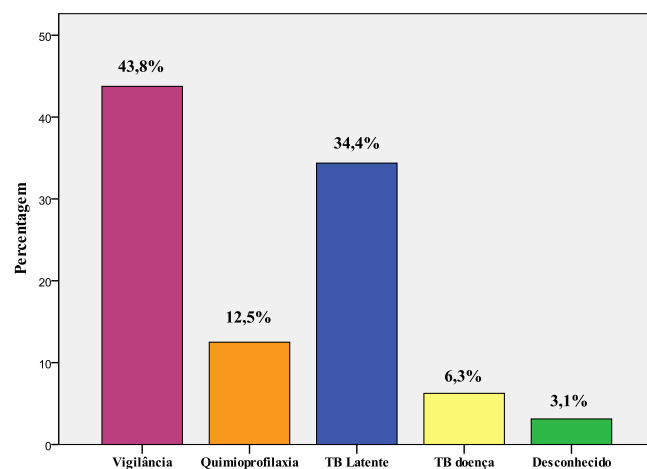


Gráfico 7. Distribuição da amostra segundo o resultado do rastreio.

VI. Comparação de resultados dos testes de diagnóstico de acordo com as variáveis em estudo

1. Diferenças entre GÊNEROS em relação ao resultado do TST e IGRA.

Analisando a Tabela 3 e o Gráfico 8 verifica-se que no género masculino, embora esteja em maior número, o resultado de IGRA negativo foi mais frequente que no género feminino, enquanto que no resultado final do TST negativo se verifica o inverso, o género feminino foi o único que teve resultados negativos no TST (n=3).

Tabela 3. Resultados dos testes IGRA e TST segundo o Género.

Género		IGRA			Resultado final TST		
		Positivo	Negativo	Indeterminado	Positivo	Negativo	Desconhecido
Género	Masculino	8	12	1	21	0	0
	Feminino	4	5	2	7	3	1
Total		12	17	3	28	3	1

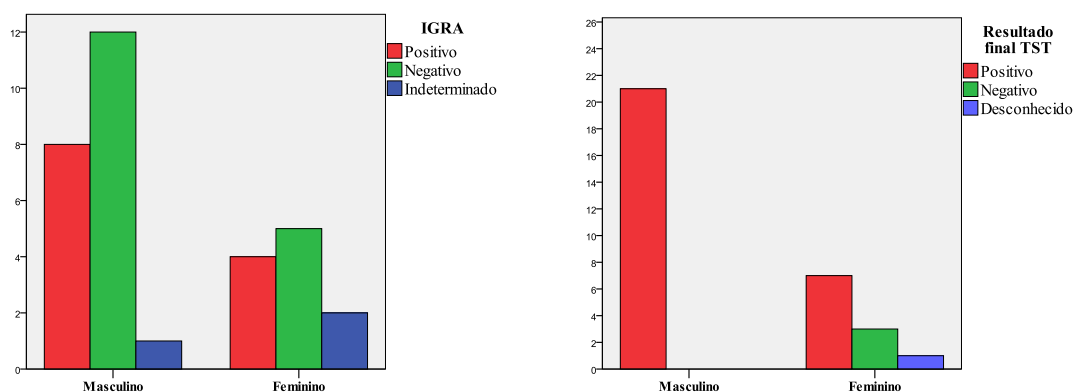


Gráfico 8. Resultados dos testes IGRA e TST segundo o Género.

2. Diferenças entre os GRUPOS ETÁRIOS e o resultado do TST e IGRA.

Analisando a Tabela 4 verifica-se que o teste IGRA obteve um maior número de resultados negativos e indeterminados em relação ao TST (17 para 3 e 3 para 1, respectivamente) em todos os grupos etários.

Em relação aos grupos etários verifica-se que todas as crianças e adolescentes apresentam TST positivo, apenas dois adultos apresentam o TST negativo e o grupo dos idosos apresenta n=1 nos três resultados possíveis do TST.

No teste IGRA (Gráfico 9), todos os indivíduos pertencentes ao grupo dos idosos (n=3) e ao grupo dos adolescentes (n=2) tiveram um resultado negativo. No grupo dos adultos (n=22): 9 indivíduos tiveram um resultado positivo, 11 tiveram um resultado negativo e 2 um resultado indeterminado. No grupo das crianças (n=5), 3 crianças tiveram um resultado positivo, 1 um resultado negativo e 1 um resultado indeterminado.

Tabela 4. Resultado dos testes IGRA e TST segundo o Grupo Etário.

Grupo Etário		IGRA			Resultado final TST		
		Positivo	Negativo	Indeterminado	Positivo	Negativo	Desconhecido
Grupo Etário	Crianças	3	1	1	5	0	0
	Adolescentes	0	2	0	2	0	0
	Adultos	9	11	2	20	2	0
	Idosos	0	3	0	1	1	1
Total		12	17	3	28	3	1

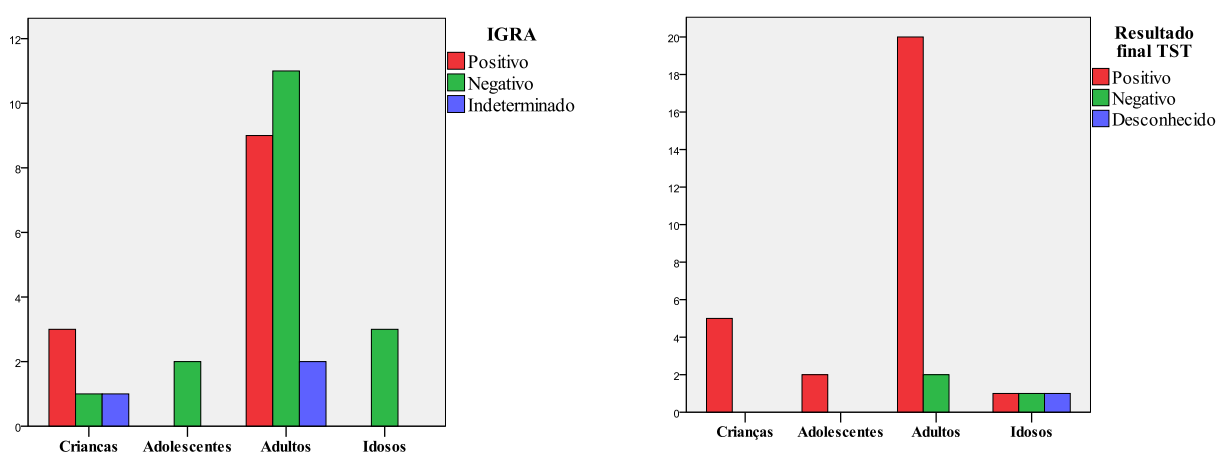


Gráfico 9. Resultado dos testes IGRA e TST segundo o Grupo Etário.

3. Diferenças entre GRUPOS DE RISCO relativamente ao resultado do TST e IGRA.

Da Tabela 5 (Gráfico 10) podemos retirar que o grupo dos conviventes tem o maior número de indivíduos ($n=17$), e todos eles tiveram um resultado positivo para TST, enquanto no teste IGRA, apenas 8 indivíduos tiveram um resultado positivo para IGRA ($n=8$ negativo e $n=1$ indeterminado).

Os indivíduos pertencentes aos grupos: VIH/SIDA, toxicodependentes, profissionais de saúde, sem abrigo, convivente e VIH, toxicodependente, sem abrigo e recluso; tiveram um resultado positivo para TST ao contrário do teste IGRA em que o resultado foi negativo.

Nos indivíduos candidatos a terapêutica imunossupressora verificou-se que a maior parte dos indivíduos teve um resultado negativo para TST ($n=3$), enquanto que no teste IGRA, apenas 2 tiveram resultado negativo. Neste grupo encontramos o maior número de indivíduos com um resultado indeterminado para IGRA e o único com um resultado desconhecido para TST.

Apenas os indivíduos pertencentes ao grupo “convivente e imigrante” ($n=2$) tiveram um resultado positivo em ambos os testes.

Em todos os grupos o número final de resultados positivos para TST ($n=28$) é muito superior ao número final de resultados positivos para teste IGRA ($n=12$), e o inverso se verifica no que diz respeito ao total final de resultados negativos, em que o teste IGRA apresenta maior número de resultados negativos ($n=17$) em relação ao TST ($n=3$).

Tabela 5. Resultado dos testes IGRA e TST segundo o Grupo de Risco.

Grupos de risco		IGRA			Resultado final TST		
		Positivo	Negativo	Indeterminado	Positivo	Negativo	Desconhecido
Grupos de risco	VIH/SIDA	0	1	0	1	0	0
	Toxicodependentes	0	1	0	1	0	0
	Profissionais de Saúde	0	1	0	1	0	0
	Conviventes	8	8	1	17	0	0
	Sem Abrigo	0	1	0	1	0	0
	Candidatos a terapêutica imunossupressora	1	2	2	1	3	1
	Sem risco	1	1	0	2	0	0
	Convivente e Imigrante	2	0	0	2	0	0
	Convivente e VIH	0	1	0	1	0	0
	Toxicodependente, sem abrigo e recluso	0	1	0	1	0	0
	Total	12	17	3	28	3	1

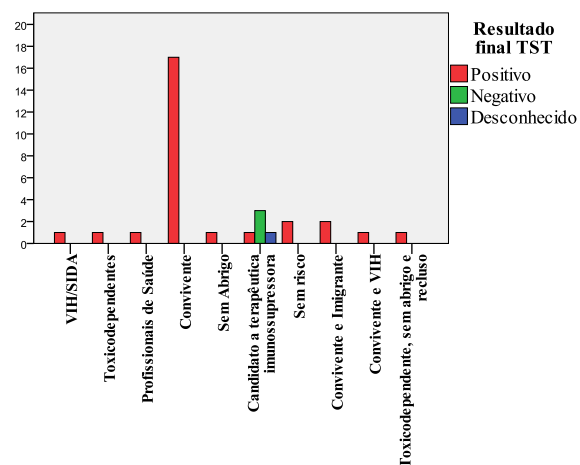
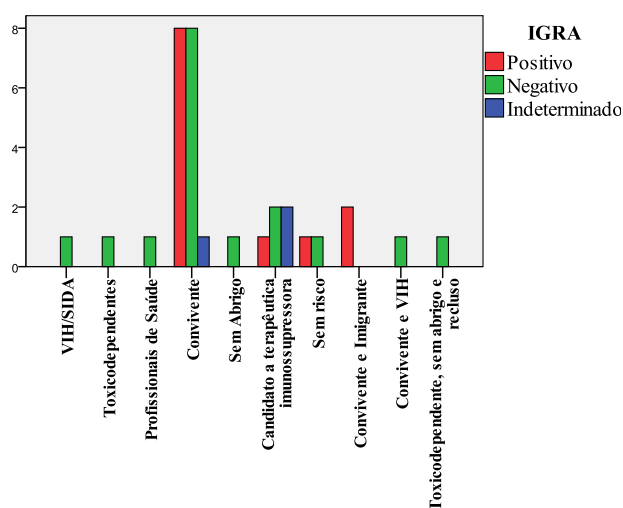


Gráfico 10. Resultados dos testes IGRA e TST segundo o Grupo de Risco.

4. Diferenças entre ter ou não um CONTACTO ANTERIOR COM TB e o resultado do TST e IGRA.

Analisando a Tabela 6 (Gráfico 11) verifica-se que em ambos os testes, IGRA e TST, o resultado positivo encontra-se em maior número nos indivíduos que responderam “não” à pergunta “Já teve algum contacto anterior com alguém com Tuberculose?”, $n=8$ e $n=21$, respectivamente. Dos 21 indivíduos que tiveram um resultado positivo para TST, e após terem feito o teste IGRA, apenas se manteve o resultado em 8 indivíduos.

Nos indivíduos que responderam que tiveram um contacto anterior com TB todos tiveram um resultado de tuberculina positivo ($n=7$), enquanto que, apenas 50% teve um resultado positivo para IGRA ($n=4$).

O total de indivíduos com resultado positivo no TST foi 2,3 vezes superior ao total de indivíduos com resultado positivo no teste IGRA. No que se refere ao total de indivíduos com resultado negativo acontece o inverso, foi superior no teste IGRA (17 para 3, respectivamente).

Tabela 6. Resultados dos testes IGRA e TST segundo o Contacto Anterior com TB.

		IGRA			Resultado final TST		
		Positivo	Negativo	Indeterminado	Positivo	Negativo	Desconhecido
Contacto anterior com TB	Sim	4	4	0	7	0	1
	Não	8	13	3	21	3	0
Total		12	17	3	28	3	1

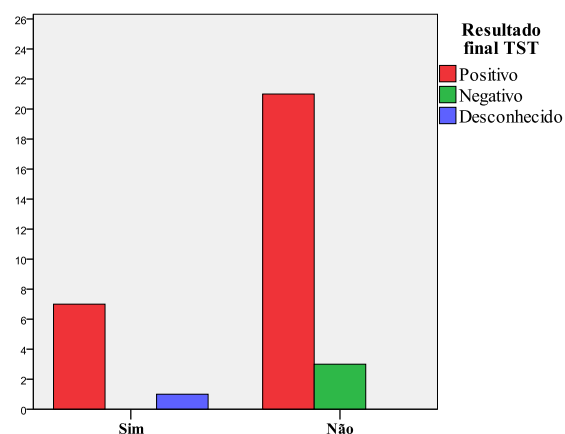
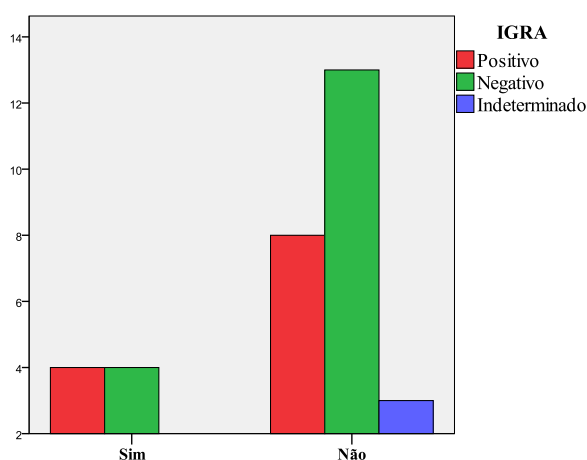


Gráfico 11. Resultados dos testes IGRA e TST segundo o Contacto Anterior com TB.

5. Diferenças entre ter ou não CONTACTO COM TB e o resultado do TST e IGRA.

Analisando a Tabela 7 (Gráfico 12) verifica-se que todos os indivíduos que reponderam “sim” à pergunta, “Teve contacto com alguém com TB?”, tiveram um resultado positivo para TST (n=21), no entanto, e após terem feito o teste IGRA o resultado positivo apenas se verificou em cerca de metade dos indivíduos (n=10). E o mesmo se verifica nos indivíduos que não tiveram contacto com TB, dos 7 que tiveram resultado positivo para TST, após terem feito o teste IGRA o resultado positivo apenas se manteve em 2 dos 7 indivíduos.

No teste IGRA verificou-se o maior número de resultados indeterminados com n=3.

Tabela 7. Resultados dos testes IGRA e TST segundo o Contacto com TB.

		IGRA			Resultado final TST		
		Positivo	Negativo	Indeterminado	Positivo	Negativo	Desconhecido
Contacto com TB	Sim	10	10	1	21	0	0
	Não	2	7	2	7	3	1
	Total	12	17	3	28	3	1

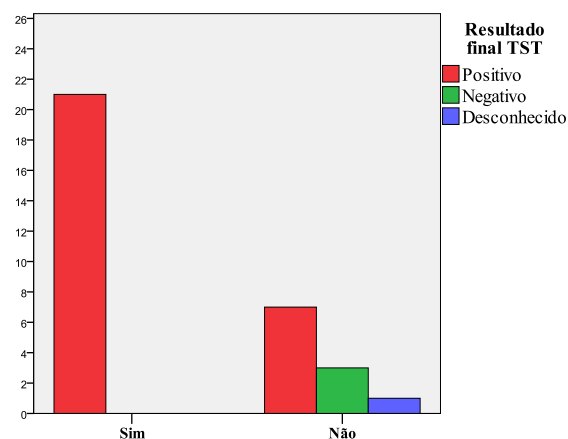
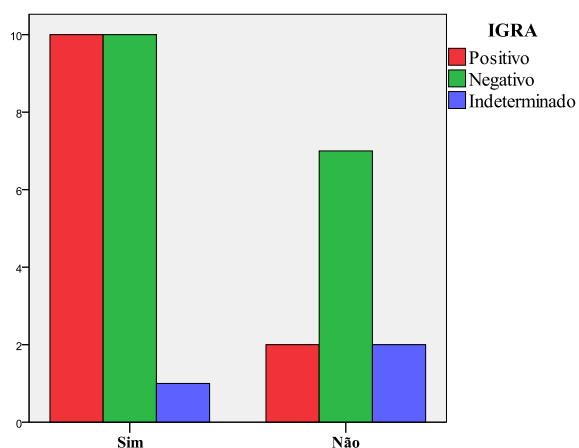


Gráfico 12. Resultados dos testes IGRA e TST segundo o Contacto com TB.

6. Diferenças entre a PROXIMIDADE DE CONTACTO COM TB e o resultado do TST e IGRA.

Os indivíduos que responderam que tinham tido contacto com TB (n=21) foram questionados sobre o tipo de contacto que tiveram.

Através da análise da Tabela 8 (Gráfico 13) verifica-se que todos os indivíduos (n=21) tiveram um resultado positivo para TST, independentemente do tipo de contacto. Após o teste IGRA, o resultado positivo apenas se manteve em 10 indivíduos, em número maior para o indivíduos que tiveram um contacto próximo com TB (n=8) quando comparado com aqueles que tiveram um contacto ocasional (n=2).

Tabela 8. Resultados dos testes IGRA e TST segundo a Proximidade de Contacto com TB.

		IGRA			Resultado final TST	
		Positivo	Negativo	Indeterminado	Positivo	Negativo
Qual o tipo de contacto com TB	Próximo	8	9	1	18	0
	Ocasional	2	1	0	3	0
Total		10	10	1	21	0

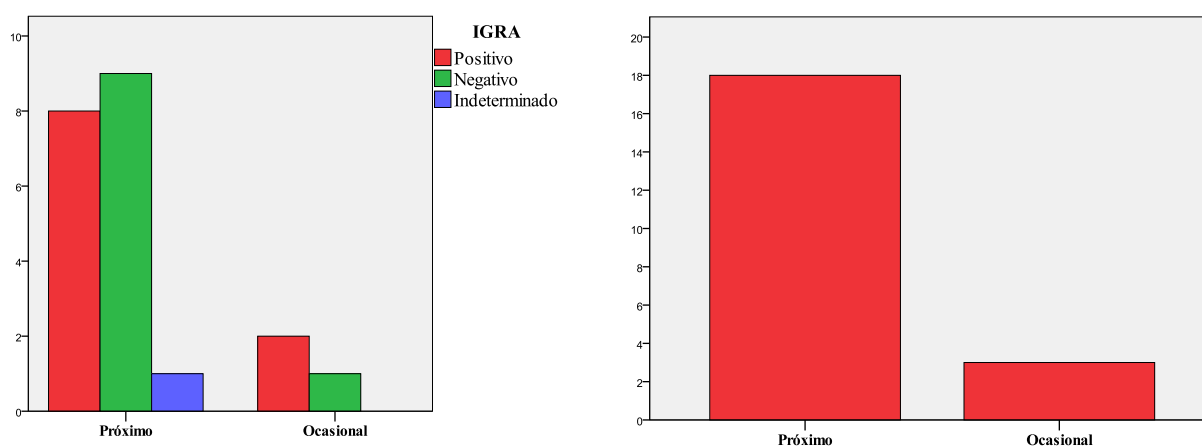


Gráfico 13. Resultados dos testes IGRA e TST segundo a Proximidade de Contacto com TB.

7. Diferenças entre o TIPO DE CONTACTO e o resultado do TST e IGRA.

Dos indivíduos que responderam que tiveram contacto com um doente com TB (n=21) a maior parte teve contacto com um doente D⁺ (n=16).

Da Tabela 9 (Gráfico 14) verifica-se que os indivíduos que tiveram contacto com um doente D⁺ apresentam um maior número de resultados positivos no IGRA (n=8) quando comparado com os indivíduos que tiveram contacto com um doente com C⁺ (n=1) ou com um doente com outra forma de contágio (n=1).

O resultado positivo no IGRA apenas se verificou em 10 indivíduos, cerca de metade dos indivíduos que tiveram um resultado positivo para TST (n=21).

Tabela 9. Resultados dos testes IGRA e TST segundo o Tipo de Contacto.

		IGRA			Resultado final TST	
		Positivo	Negativo	Indeterminado	Positivo	Negativo
Contacto	D+	8	7	1	16	0
	C+	1	3	0	4	0
	Outro	1	0	0	1	0
Total		10	10	1	21	0

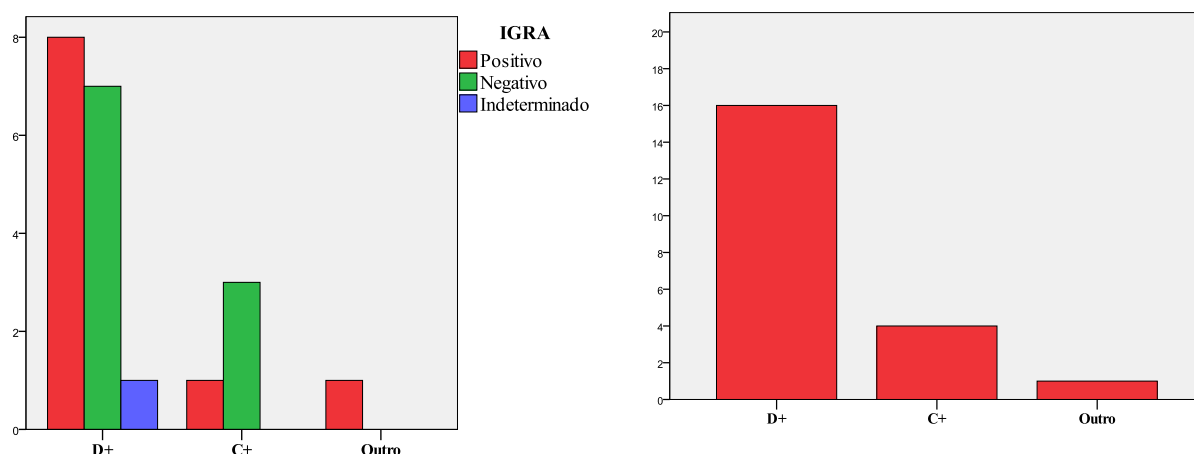


Gráfico 14. Resultados dos testes IGRA e TST segundo o Tipo de Contacto.

8. Diferenças entre os COMPORTAMENTOS DE RISCO e o resultado do TST e IGRA.

Apenas 14 indivíduos responderam “sim” à pergunta “Tem algum comportamento de risco?”. Cada um deles foi questionado sobre qual, ou quais os comportamentos de risco que tinham.

Analisando a Tabela 10 (Gráfico 15) verifica-se que todos os indivíduos que tinham algum tipo de comportamento de risco tiveram um resultado positivo no TST (n=14), esse resultado só se manteve positivo em cerca de 1/3 do mesmo número de indivíduos quando utilizado o teste IGRA.

No teste IGRA não houve nenhum resultado indeterminado.

Tabela 10. Resultados dos testes IGRA e TST segundo o Tipo de Comportamento de Risco.

		IGRA		Resultado final TST	
		Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
Tipo de comportamento de risco	Tabaco	3	3	6	0
	Drogas	1	0	1	0
	Outro	0	1	1	0
	Álcool e Tabaco	1	1	2	0
	Tabaco e Outro	0	2	2	0
	Álcool e Drogas	0	1	1	0
	Todos	0	1	1	0
Total		5	9	14	0

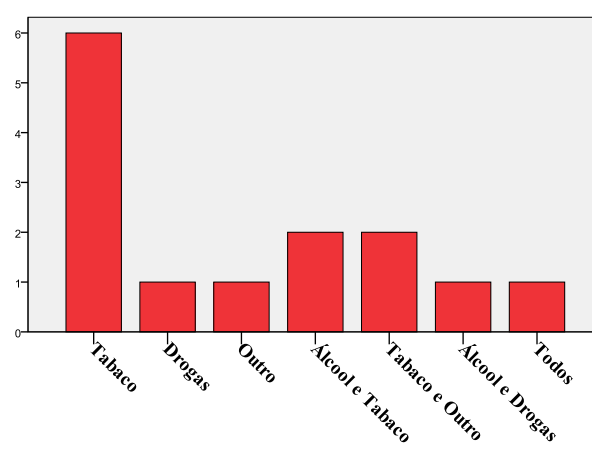
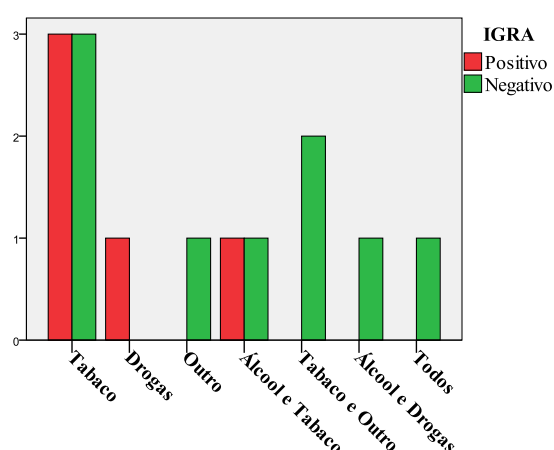


Gráfico 15. Resultados dos testes IGRA e TST segundo o Tipo de Comportamento de Risco.

9. Diferenças entre VACINADOS E NÃO VACINADOS COM BCG e o resultado do TST e IGRA.

Através da Tabela 11 (Gráfico 16) verifica-se que os indivíduos que foram vacinados com o BCG (n=27) tiveram um maior número de resultados positivos no TST (n=24) quando comparado com o IGRA.

Tabela 11. Resultados dos testes IGRA e TST segundo a Vacinação com BCG.

		IGRA			Resultado final TST		
		Positivo	Negativo	Indeterminado	Positivo	Negativo	Desconhecido
BCG	Sim	14	3	3	24	3	0
	Não	1	0	0	1	0	1
	Desconhecido	2	0	0	3	0	0
Total		12	17	3	28	3	1

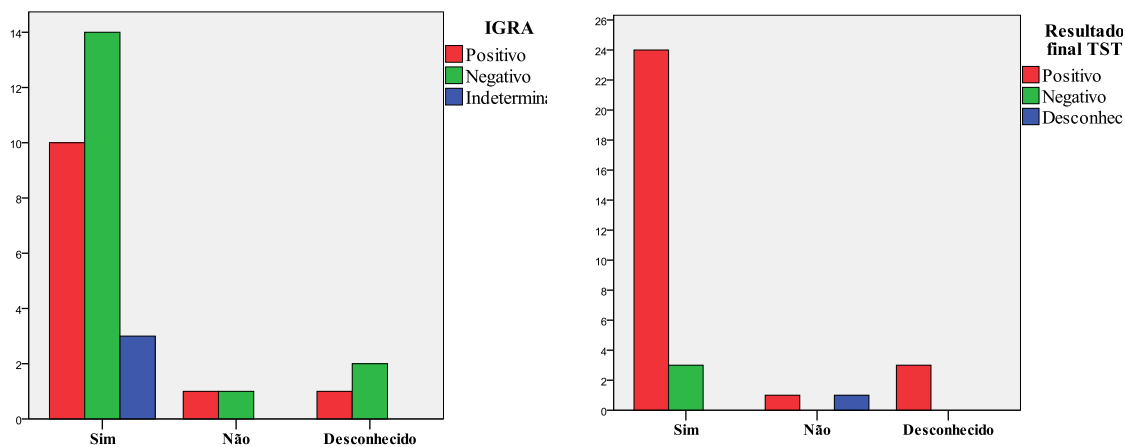


Gráfico 16. Resultados dos testes IGRA e TST segundo a Vacinação com BCG.

10. Diferenças entre o RESULTADO DO RASTREIO e o resultado TST e IGRA.

Através da análise da Tabela 12 (Gráfico 17) verifica-se que no final do rastreio a maior parte dos indivíduos ficou em vigilância (n=14), apesar de o resultado final do TST ser predominantemente positivo na grande maioria dos indivíduos (13/14). Para os indivíduos que tiveram o diagnóstico de ILTB, n=11, a totalidade teve resultado positivo para TST e apenas 9 mantiveram o mesmo resultado quando realizaram o teste IGRA, o mesmo se verifica nos indivíduos que com o diagnóstico de TB doença (n=2), todos tiveram um resultado positivo para TST, no entanto, apenas metade teve o mesmo resultado para IGRA.

Tabela 12. Resultados dos testes IGRA e TST segundo o Resultado do Rastreio.

		IGRA			Resultado final TST		
		Positivo	Negativo	Indeterminado	Positivo	Negativo	Desconhecido
Resultado do rastreio	Vigilância	1	13	0	13	1	0
	Quimioprofilaxia	0	2	2	1	2	1
	TB Latente	9	1	1	11	0	0
	TB doença	1	1	0	2	0	0
	Desconhecido	1	0	0	1	0	0
Total		2	17	3	28	3	1

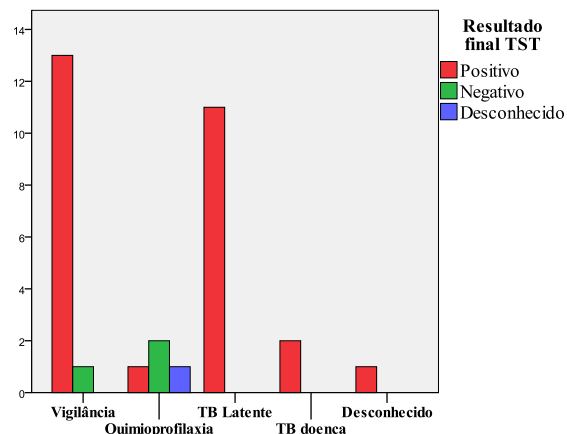
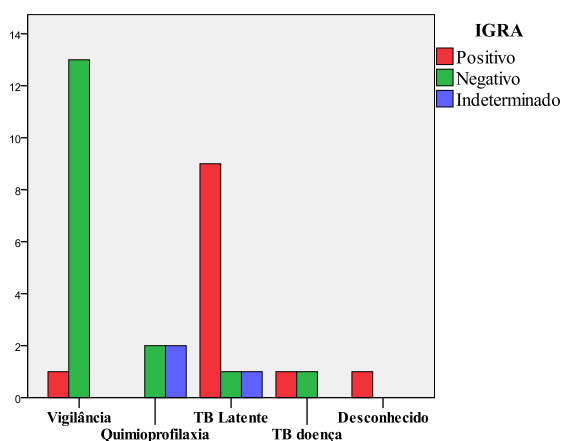


Gráfico 17. Resultados dos testes IGRA e TST segundo o Resultado do Rastreio.

11. Diferenças entre o **RESULTADO DO RASTREIO EM RELAÇÃO AO GRUPO DE RISCO.**

Através do Gráfico 18 verifica-se que todos os indivíduos pertencentes ao grupo dos toxicodependentes, VIH/SIDA, sem abrigo e convivente e VIH ficaram em vigilância. Foi feito o diagnóstico de TB a um convivente e a um indivíduo aparentemente sem factores de risco. Dos indivíduos candidatos a terapêutica imunossupressora, um ficou em vigilância, 3 iniciaram quimioprofilaxia e um iniciou terapêutica para ILTB. Cerca de 50% dos conviventes ficaram em vigilância.

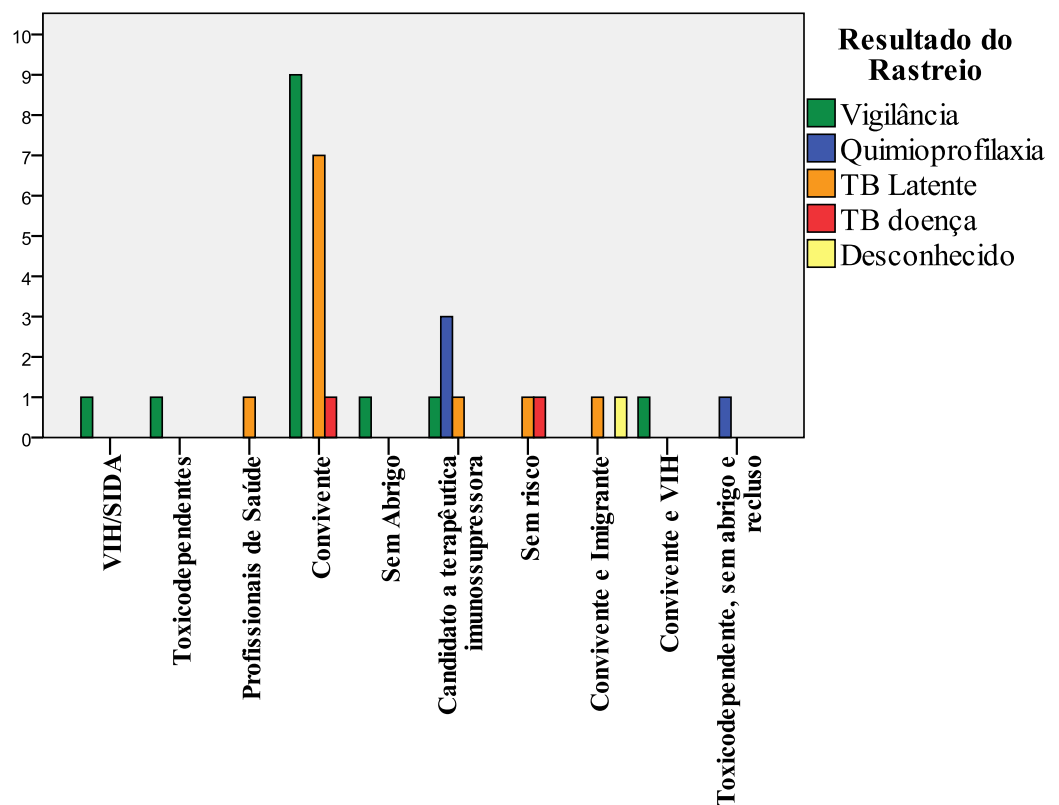


Gráfico 18. Resultado do Rastreio segundo o Grupo de Risco.

9. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A estratégia para o controlo da TB em Portugal implica a implementação e expansão do diagnóstico e tratamento da ILTB.⁵⁴ No entanto, ainda não se conseguiu um teste demonstrativo da imunidade antituberculosa de fácil aplicação na rotina dos estudos epidemiológicos.⁷⁰ A razão dessa dificuldade é explicável pelos múltiplos ângulos existentes no mecanismo da imunidade antituberculosa e pela insegurança da sua validade.^{70,71}

Este estudo visa fazer uma avaliação/comparação dos resultados dos dois testes actualmente utilizados para diagnóstico da ILTB: TST e IGRA, em indivíduos que se desloquem ao CDP de Almada para fazer o rastreio da ILTB.

Este estudo é constituído por 32 indivíduos. Relativamente à estrutura etária, esta varia entre 5 (idade mínima) e 80 anos (idade máxima) com uma média de idades de 34 anos. Apesar de a maior parte dos indivíduos se encontrar em idade activa, apenas 31,3% da amostra se encontra empregada.

A amostra é constituída por 65,6% (21/32) de indivíduos do género masculino e 34,4% (11/32) do género feminino.

Seis indivíduos do género masculino e 5 do género feminino iniciaram terapêutica para ILTB.

Segundo a nacionalidade dos inquiridos: 26 são Portugueses (81,3%), 4 indivíduos de Cabo Verde (12,5%) e 2 de nacionalidade Angolana (6,3%), o que certamente está de acordo com a estrutura da população residente no Concelho de Almada e com o facto de os imigrantes serem um grupo de risco para o desenvolvimento da TB.^{14,64}

É uma população com um baixo nível de escolaridade, mais de 70% da população em estudo tem um nível de instrução inferior ao 9º ano de escolaridade e 6,3% da população é analfabeta.

Relativamente aos comportamentos de risco, 56,3% da amostra não apresenta risco relativamente aos comportamentos. Dos que responderam que tinham comportamentos de risco, 43,8%, a maior percentagem referiu o consumo de tabaco como o principal comportamento de risco.

Os comportamentos de risco encontram-se maioritariamente no género masculino, sendo o consumo de tabaco predominante, quer isolado, quer associado a outros comportamentos de risco, nomeadamente o consumo de álcool.

Três dos indivíduos referiram consumir drogas, quer isoladas (n=1), quer associadas a outros comportamentos de risco (n=2). Neste estudo não foi especificada o tipo de droga consumida.

Apenas dois indivíduos referiram ter outros comportamentos de risco, podendo estes estar associados a relações desprotegidas, com vários parceiros, quer homossexuais como heterossexuais ou comportamentos de risco como a troca de agulhas e seringas.

Apenas uma mulher referiu ter comportamento de risco, sendo este o consumo de tabaco.

Os comportamentos de risco surgem apenas no grupo dos adultos e no grupo dos idosos, sendo mais elevados no grupo dos adultos (n=13), com predominância do consumo de tabaco, isolado (idosos) ou associado a outros comportamentos de risco (adultos).

O tabagismo foi identificado como um factor de risco para a TB desde 1918.^{69,70} Fumar aumenta em mais de 2,5 vezes o risco de desenvolver TB.⁷² O tabagismo é um factor de risco para a infecção por TB e para o desenvolvimento da TP. A base biológica pela qual o consumo de tabaco aumenta o risco de TB pode ser explicada através de uma diminuição da resposta imune, a alteração no mecanismo de defesa da árvore respiratória, defeitos na resposta imune de macrófagos e / ou linfopenia ao nível das células CD₄⁺, aumentando a suscetibilidade à TP.^{74,75}

Em 22 países que sofrem com o alto impacto da doença foi estimado que, mais de 20% da incidência de TB pode ser atribuída ao tabagismo activo, o que pode ser completamente prevenido.^{70,72}

Ambos os indivíduos com o diagnóstico de TB doença têm comportamentos de risco, um refere o consumo de tabaco e o outro o consumo de drogas. Dos que iniciaram tratamento para ILTB, todos têm em comum o consumo de tabaco como comportamento de risco.

Uma revisão sistemática, conduzida pela OMS e pelo *The Union*, confirmou a associação entre o uso do tabaco e ILTB, TB doença, recidiva da TB e mortalidade pela

doença.^{74,75} A revisão concluiu que a exposição passiva ou activa ao fumo do tabaco está significativamente associada com a recidiva da TB e com a sua mortalidade.^{74,75} Estes efeitos parecem independentes dos efeitos causados pelo uso do álcool, nível socio-económico e de um grande número de outros factores potencialmente associados.^{74,75} O fumo, alterando todos os mecanismos de defesa da árvore respiratória e reduzindo a concentração de oxigénio no sangue colabora para a gravidade das lesões necrotizantes, além de prejudicar e tornar mais lenta a cicatrização, o que pode gerar sequelas mais extensas.⁷⁴

A colaboração entre os programas de controlo da TB e de tabaco a nível nacional pode ser verdadeiramente benéfica e gerar resultados positivos com impacto na saúde pública.⁷⁴ Um mundo com menos pobreza, menos infecções por VIH e menos fumo de tabaco seria um mundo com menos TB.⁷³

Por sua vez, o consumo de álcool é o segundo comportamento de risco mais referido pelos indivíduos do género masculino pertencentes ao grupo etário dos adultos, encontrando-se sempre associado a outro comportamento de risco.

Segundo estudos efectuados o álcool por si só pode produzir danos pulmonares.⁷⁷ Sabe-se que o álcool é eliminado passivamente pelos pulmões durante a expiração, contudo estudos experimentais têm mostrado que metabolitos do etanol são fixados no tecido pulmonar e que o álcool não metabolizado atinge os pulmões.⁷⁷ Os tecidos delicados dos pulmões recebem todo o álcool que não é imediatamente fixado pelo fígado, e no alcoolismo crónico a concentração de álcool que passa pelos pulmões deve ser considerável.⁷⁷ Estima-se que por toxicidade directa ou por interferências de processos metabólicos, o álcool possa produzir danos celulares.⁷⁷ Sendo um factor, tal como o consumo de tabaco, que altera no sentido negativo a resistência orgânica do indivíduo propiciando assim a patogenia endógena da TB.⁷⁷

Neste estudo verifica-se que todos os indivíduos que tinham algum tipo de comportamentos de risco tiveram um resultado positivo no TST, esse resultado só se manteve positivo em cerca de 1/3 do mesmo número de indivíduos quando utilizado o teste IGRA. Motivo pelo qual os testes IGRA são usados como complemento do TST no diagnóstico da ILTB, de forma a aumentar a sensibilidade e especificidade do processo de rastreio em pessoas com risco acrescido de TB e sempre que exista intenção de ponderar tratamento.^{54,70,76}

Os conviventes representam cerca de 2/3 da população estudada, referindo, na sua maioria, terem um contacto próximo com o caso índice.

A decisão de rastrear os conviventes de um caso índice depende da presença dos factores utilizados para prever a probabilidade de transmissão.⁷⁸ Além disso, outras informações relativas ao caso índice podem influenciar a estratégia do rastreio de contactos.⁷⁸

Dos conviventes, 14 tiveram contacto com um doente com baciloscopias positivas, ou seja, em fase de contágio.

É muito importante as autoridades de Saúde Pública decidirem quais são os contactos a rastrear, que têm uma prioridade mais elevada e que devem ser rastreados em primeiro lugar.⁷⁸

Da população estudada, 15,6% são candidatos a terapêutica imunossupressora. O uso de inibidores do TNF traz um avanço no tratamento dos doentes com doenças inflamatórias, mas está associado ao risco de TB e doenças malignas.⁷⁹ A activação da TB é uma séria complicação decorrente da terapia com anti-TNF, porque geralmente apresenta formas extrapulmonares e disseminadas de TB.⁸⁰ O risco requer um rastreio seguro de ILTB antes do início da terapia com antagonistas do TNF, como uma monitorização segura a longo prazo.⁸⁰⁻⁸²

Neste estudo apenas dois indivíduos referiram ser VIH⁺. Ambos ficaram em vigilância.

Pessoas com ILTB são, por definição, assintomáticas. Entre indivíduos infectados pelo VIH, a apresentação de TB activa é influenciada pelo grau de imunodeficiência adquirida.⁸² Além disso, logo após iniciar TARV em doentes gravemente imunossuprimidos, a TB subclínica pode ser desmascarada pela reconstituição do sistema imunológico.⁸² O facto de fazerem ou não TARV não foi questionado neste estudo. Ambos os indivíduos com VIH⁺ tiveram um resultado positivo para TST. Mesmo que estivessem a fazer terapêutica, estudos comprovam que não há associação entre um TST positivo e a toma de TARV.⁸³ No entanto, ambos os indivíduos tiveram um resultado negativo para IGRA. Embora a TARV seja utilizada para melhorar o estado imunitário dos doentes pode influenciar alguns testes imunológicos, como o IGRA.⁸⁴ Em indivíduos VIH positivo o resultado do IGRA é afectado pela anergia das células T e pela baixa quantidade de células CD4.⁸⁴

Todas as pessoas devem ser testadas para ILTB no momento do diagnóstico de VIH, independentemente do grau de risco para TB.⁷²

Indivíduos com testes de diagnóstico negativos para ILTB, infecção avançada por VIH (contagem de $CD_4^+ < 200$ células/mL), e sem indicação para iniciar tratamento para ILTB devem fazer novo rastreio, em geral, o teste anual de ILTB é recomendado para indivíduos infectados pelo VIH que tenham factores de risco sociodemográficos e presumivelmente quando a história de exposição à TB é substancial, independentemente dos resultados dos testes de diagnóstico para ILTB.⁸²

Todas as possíveis estratégias devem ser seguidas para garantir que indivíduos infectados pelo VIH com factores de risco para TB sejam testados para a infecção por *M.t.* e aqueles que tiverem ILTB recebam tratamento completo e adequado.⁸²

Quando questionados sobre a sintomatologia, o sintoma predominante foi a tosse, seguida de astenia e de expectoração. O sintoma menos referido foi a febre.

A tosse é um mecanismo de defesa do aparelho respiratório, embora tenha sido o sintoma predominante pode estar associada a diversas patologias para além da TB, por isso, a tosse, por si só, não é um sintoma indicativo de TB.

Da população estudada, apenas 20 indivíduos fizeram colheita de expectoração, todas as amostras foram negativas para baciloscopia, no entanto, duas das amostras foram positivas para microscopia, pertencendo uma ao grupo dos adultos e outra dos idosos. Ambos iniciaram imediatamente o tratamento para TB doença. Destes dois indivíduos, ambos tiveram um resultado positivo para TST e apenas um teve um resultado positivo para IGRA.

O resultado do IGRA está fortemente associado com as medidas de exposição e risco de infecção.^{72,86} Um estudo de meta-análise em doentes com TB activa sugeriu que o QTF-GIT foi o IGRA mais específico, mas menos sensível para a detecção de TB activa.^{82,87,93} O mesmo se verifica neste estudo, apesar de o indivíduo ter alterações no Rx Tórax, TST positivo, sintomatologia e microscopia positiva, o resultado do IGRA foi negativo.

Todos os indivíduos realizaram Rx Tórax e apenas 4 apresentavam alterações. Destes 4 indivíduos, dois tiveram microscopias positivas, apenas um deles referiu ter febre e ter expectoração. Ambos os indivíduos referiram tosse, toracalgias e astenia.

Ambos tiveram um TST positivo no 1º TST efectuado, entre 16 a 20 mm, apesar disso, um dos indivíduos teve um resultado negativo para IGRA.

Dos inquiridos, 84,4% tinham registo ou cicatriz vacinal do BCG, em 9,4% a vacina BCG era desconhecida e 6,3% não tinham registo nem cicatriz do BCG.

A alta especificidade do QTF-GIT pode vir a ser útil em indivíduos vacinados com o BCG, particularmente em contextos onde a especificidade do TST é comprometida pela vacina logo á nascença ou por múltiplas vacinações com o BCG.^{81,87,88,91} O mesmo estudo sugere que a especificidade do TST é alta em populações não vacinadas com o BCG, mas baixa e altamente variável em populações vacinadas com o BCG.⁸³

Dos indivíduos vacinados mais de metade teve um resultado negativo para IGRA. Enquanto que, o inverso se verifica no resultado final do TST, em que mais de metade teve um resultado positivo entre os indivíduos que foram vacinados e os que não foram vacinados com o BCG.

No estudo de Lalvani e Millington não houve diferença na especificidade do IGRA em indivíduos vacinados e não vacinados com o BCG.⁸⁴ Por outro lado, a especificidade combinada do TST foi de 97% em indivíduos não vacinados e 59% nos indivíduos vacinados.⁸⁴ No entanto, e em estudos efectuados em países em desenvolvimento há evidências de que a especificidade do TST não é seriamente comprometida pelo BCG, esta situação acontece porque a maioria destes países têm uma política de administrar o BCG à nascença e de não repetir a vacina.⁸⁴

Há consenso de que o maior poder protector do BCG é exercido quando introduzido em organismos ainda não infectados por micobactérias.^{73,78} O BCG não possui condições biológicas de elevar qualitativa e quantitativamente o mecanismo imunitário nos já infectados com *M.t.*, para extinguir a ILTB, prevenir as reactivações endógenas e de proteger contra as reinfecções exógenas.^{78,39}

Os efeitos da vacinação por BCG no TST positivo têm particular importância nos primeiros 15 anos após a vacinação.^{78,88} Quando a re-vacinação é feita nos últimos 10 anos a probabilidade de discordância entre os resultados do IGRA e do TST são altos (69%) enquanto que, ao mesmo tempo a probabilidade de concordância de resultados positivos é baixa (15,2%).⁹¹

Em Portugal a vacina do BCG faz parte do PNV e é administrada logo após a nascença. Como a média de idades é de 34 anos pressupõe-se que a maior parte dos indivíduos levou o BCG há mais de 15 anos. Portanto, um TST positivo passados 15 anos da vacinação pelo BCG, com uma enduração de >15 mm provavelmente será devido a uma ILTB do que pela vacinação com o BCG.⁹⁰

Alguns países de baixa incidência a vacina BCG é administrada após a infância e/ou fornecem várias doses de reforço.⁸⁴ Tem sido demonstrado que esta prática compromete a especificidade do TST e pode explicar, em parte, alguma discordância entre IGRA e TST em países de baixa incidência de TB.⁸⁴

Quanto ao TST, 31 dos indivíduos fizeram o 1º teste, quatro fizeram o *two-steps* (1 criança, 1 idoso e 2 adolescentes) e apenas um fez o 3º teste (1 adulto, que faltou ao *two-steps*).

Dos indivíduos que fizeram o *two-steps*, dois fizeram viragem tuberculínica ou efeito *boosting*, passando de 0 mm a 7 mm e 9 mm; um indivíduo manteve um resultado baixo positivo, 7 mm; e o outro manteve um resultado negativo, 0 mm.

Apenas 6 indivíduos tinham feito TST nos últimos 6 meses que antecederam o rastreio, cinco com resultado positivo e um com um resultado no limiar do positivo/negativo (6 mm). Apenas cinco voltaram a repetir o TST, e em todos eles ocorreu um aumento da reacção anterior, a diferença maior foi de 14 mm, em que o indivíduo passou de 17 mm para 31 mm no 1º teste. Este indivíduo iniciou tratamento para ILTB.

Seguindo-se um indivíduo com uma diferença de 10 mm, iniciou quimioprofilaxia; três com uma diferença de 7 mm, 5 mm e 3 mm, todos ficaram em vigilância.

O resultado do 1º TST varia entre 0 e 31 mm e o *two-steps* entre 0 e 9 mm.

Quanto ao resultado do teste IGRA, mais de 50% dos indivíduos tiveram um resultado negativo para IGRA, apenas 37,5% teve um resultado positivo e 9,4% um resultado indeterminado. Sendo o IGRA determinante na maior parte dos indivíduos para o resultado final do rastreio, e dada a alta especificidade do QFT-GIT, o estudo denota um desempenho mais favorável para detectar exposição ao *M.t.* do QFT-GIT comparando com o TST. Apenas 34,4% da população total iniciou tratamento para ILTB e 12,5% quimioprofilaxia.

Da população que iniciou tratamento para ILTB, quatro são crianças entre os 5 e os 12 anos. A ILTB tem um alto risco de progressão para doença activa em crianças, 40% em crianças com menos de 2 anos de idade e 24% com menos de 5 anos de idade, muitas vezes durante os 12 meses que se seguem á infecção.⁸⁴

Foram detectados dois casos de TB doença, mas cujo resultado final do rastreio de um deles não teve qualquer influência do IGRA, uma vez que este foi negativo.

Em Março de 2011, o *European Centre for Disease Prevention and Control* publicou orientações sobre a utilização dos testes IGRA nos programas de luta contra a TB, traduzindo a opinião de um conjunto de peritos sobre a sua utilização, tanto no diagnóstico da TB activa, como no diagnóstico da ILTB.^{85,92} De acordo com o referido documento, a evidência científica disponível no momento não permite afirmar que os testes IGRA, na maioria das situações clínicas, acrescentem valor aos métodos de diagnóstico de TB activa já disponíveis.^{85,92} Contudo, em situações de suspeita de TB extrapulmonar, de TB com exame directo e cultural negativo, na TB infantil ou no diagnóstico diferencial de infecção por micobactérias não tuberculosas, os testes IGRA podem contribuir com informação suplementar para o diagnóstico.^{85,92} Ainda de acordo com o mesmo documento, considera-se que os testes IGRA podem ser utilizados como parte integrante de um processo de avaliação de risco global para identificar indivíduos elegíveis para tratamento de ILTB, nomeadamente: imunodeprimidos, crianças, contactos próximos de casos de TB infecciosa e pessoas recentemente expostas, após a realização do TST e nos indivíduos com TST positivo.^{82,92,94} Em populações vacinadas com BCG, como é o caso da grande maioria da população portuguesa, os testes IGRA têm uma nítida vantagem no diagnóstico da ILTB, uma vez que o seu resultado não é influenciado pela vacinação com BCG.^{85,92}

Existem opiniões muito divergentes sobre como o TST e o IGRA devem ser utilizados para a detecção de ILTB. Em contraste com as *guidelines* do CDC que recomendam que um simples IGRA pode substituir o TST, o *UK-based National Institute for Health and Clinical Excellence* e as *guidelines* canadianas recomendam a estratégia do *two-steps*, ou seja, o TST deve ser seguido do IGRA, até 6 semanas mais tarde.¹ As recomendações do NICE são baseadas numa análise racional do custo-benefício do TST, igualmente sensível e amplamente disponível, que deve preceder do uso de um teste mais específico mas mais complexo, o IGRA.¹

As limitações do TST no diagnóstico da TB activa estão bem estabelecidas, e as recomendações clínicas sugerem que o TST não deve ser utilizado isoladamente para excluir TB activa.^{93,94}

O PPD RT-23 usado no TST contém muitos antígenos, incluindo ESAT-6 e CFP-10, que são usados nos IGRA's comercialmente disponíveis, bem como outros antígenos específicos relativamente à TB, como a heparina de ligação de hemaglutinina (HBHA), um novo antígeno que poderá distinguir a ILTB de TB activa. Alguns estudos demonstraram que uma combinação de resultados de ESAT-6 e CFP-10 aumenta a sensibilidade do IGRA ao invés de isolados.^{96,97,99} Estudos colocam a hipótese de o TST impulsionar respostas celulares das células T a ESAT-6, CFP-10, PPD e HBHA, e em alguns indivíduos impulsionar um “falso-positivo” no IGRA.¹

Um outro estudo confirmou que as respostas a antígenos específicos na RD-1 do *M.t.*, nos IGRA positivos e em menor medida, nos IGRA negativos, são influenciadas pela administração recente do TST.¹

A estratégia para o diagnóstico da ILTB não é clara. A estratégia de duas etapas, TST seguido de IGRA, recomendada em algumas *guidelines*, pode provocar uma variabilidade de respostas das células T e o TST provocar um efeito *boosting* no IGRA e influenciar as respostas subsequentes.^{1,2} Este efeito raramente ocorre no período de uma semana.⁸⁸

De acordo com um estudo de Naseer *et al.*, ao longo de um período de 6 semanas, após efectuado o TST, o efeito *boosting* verifica-se em maior número no QFT-GIT que no T-SPOT.TB.² Sugere-se que esta diferença seja devido ao QFT-GIT usar um antígeno específico adicional do *M.t.*, TB7.7, para além dos antígenos utilizados também no T-SPOT.TB, ESAT-6 e CFP-10.^{2,98} O antígeno adicional, TB7.7, pode evocar uma resposta imunológica mais persistente, que sobrevive á resposta dos antígenos comuns e, portanto, gerar um resultado positivo no QFT-GIT.²

Estes estudos devem ser levados em conta, no entanto são necessários mais estudos e em amostras maiores utilizando indivíduos com ou sem exposição a TB, antes de confirmar estes resultados.²

Embora a sensibilidade e especificidade de um teste sejam facilmente medidas, elas têm limitações.⁸⁸ Dada a falta de um teste *gold-standart*, a sensibilidade e especificidade para a TB activa não pode traduzir com precisão a da ILTB, que não

pode ser directamente estimada.⁸⁸ Além disso, estudos que relatam a sensibilidade, nem sempre falam da especificidade e vice-versa.⁸⁸

A especificidade do IGRA pode também ser extrapolada a partir de estudos que avaliam a resposta ao tratamento da ILTB e da TB activa.⁸⁵

Postula-se que após o tratamento os níveis de IFN- α iriam diminuir.¹⁰ No entanto, vários estudos utilizando o IGRA têm sido contraditórios, uns sugerindo alguma diminuição e outros mostrando uma resposta persistente ou aumentada.¹⁰ Teoricamente, um teste altamente específico deve ser positivo durante a doença e reverter para negativo após o tratamento bem sucedido da mesma.⁹ Estudos em países de baixa incidência de TB mostraram um rápido declínio das respostas do IGRA durante ou após o tratamento da TB.⁹ Por outro lado, estudos em países de alta incidência de TB mostraram um valor elevado e persistente de antígenos específicos para as células T, 3 a 12 meses após o início do tratamento para a TB.⁹ Isto, pode ser explicado pelo facto de a quimioterapia não conseguir extinguir todos os bacilos persistentes dos doentes com TB, assim como a quimioprofilaxia também não consegue eliminar todos os bacilos da ILTB.²⁰ A alteração nos níveis de IGRA após o tratamento de ILTB e TB activa, bem como a capacidade do teste para detectar reinfecção, são áreas de pesquisa que têm sido incentivadas pelo CDC.¹⁰⁰

A vantagem do IGRA é a especificidade que permite reduzir o número de resultados “falso-positivos” em indivíduos vacinados com o BCG ou expostos a micobactérias não tuberculosas, evitando custos adicionais e potencial toxicidade das drogas utilizadas para o tratamento da ILTB.¹⁰⁰ Além disso, facilita e aumenta a identificação de mais casos de ILTB antes de progredirem para TB activa.¹⁰⁰ É necessário um equilíbrio entre os custos do laboratório, equipamento específico e pessoal treinado.¹⁰⁰

A realização do teste nos laboratórios de países desenvolvidos é viável, comprovado pela experiência nos Estados Unidos e na Europa, mas também em países como a África do Sul e a Índia.¹⁰⁰ No entanto, estudos adicionais para avaliação económica são necessários nesta área.¹⁰⁰

O IGRA tem revolucionado o diagnóstico de ILTB em países de baixa incidência de TB.⁸⁶ No entanto, em países de alta incidência o desempenho do IGRA pode ser afectado por vários factores.⁸⁶

Grandes estudos prospectivos longitudinais são necessários para identificar claramente os factores que influenciam o desempenho do teste, especialmente entre os doentes imunodeprimidos e em crianças.¹⁰¹

O sucesso no controlo da TB é influenciado por inúmeros factores. Entre eles: a falta de capacidade técnica e de gestão para executar e supervisionar as actividades do PNLT de cada país; competências insuficientes para assegurar a qualidade laboratorial dos serviços; gestão sub-ótima dos medicamentos e materiais; incumprimento dos médicos das directrizes para o diagnóstico; baixa sensibilização e conhecimentos por parte da comunidade e doentes sobre TB; estigmatização por parte da comunidade e doentes relativamente à doença.¹⁰² Todos estes factores condicionam atrasos significativos na procura de cuidados de saúde e tratamento.¹⁰²

Entre os mais vulneráveis estão os pobres, os sem-abrigo, os residentes de países em vias de desenvolvimento, os indivíduos com VIH e os toxicodependentes.¹⁰²

Actualmente, os programas de controlo da TB reconhecem, que o conhecimento sobre a doença, não apenas do doente mas também da população em geral, é uma questão que exerce uma forte influência na procura de tratamento e na conclusão do mesmo.¹⁰² A baixa educação para a saúde e a pobre consciencialização tanto por parte dos doentes como de alguns profissionais de saúde estão entre os principais problemas a afectar negativamente a actual estratégia no controlo da TB.¹⁰² Enquanto que, a falta de informação adequada é um dos principais entraves ao cumprimento da terapêutica.¹⁰²

A participação activa das comunidades no controlo da TB permite que os indivíduos sintomáticos sejam identificados e diagnosticados mais rapidamente, especialmente em zonas pobres onde é difícil o acesso a cuidados de saúde.¹⁰² Maior sensibilização sobre a doença resulta numa menor estigmatização.

Numerosos estudos em todo o mundo, identificam a falta de conhecimentos sobre a causa e tratamento da TB como uma das questões fundamentais que impedem o sucesso dos programas de controlo da doença.¹⁰²

O uso do IGRA é cada vez mais recomendado, mas a maioria das directrizes actuais não usam objectivos, métodos transparentes e recomendações. As orientações futuras do IGRA devem procurar ser mais transparentes, baseadas em evidências,

periodicamente actualizadas, livres de conflitos e interesses financeiros, e envolvimento da indústria.¹⁰³

Em todas as directrizes, são usadas mais comumente quatro abordagens principais: a abordagem do *two-steps* no TST em primeiro lugar, seguido por IGRA; utilizar só o IGRA, substituindo o TST; ambos os testes utilizados em conjunto, IGRA e TST; utilizar ou o IGRA ou o TST, mas não ambos.¹⁰³

No geral das directrizes, o uso do IGRA é cada vez mais recomendado, principalmente em países de baixa incidência de TB, mas há uma diversidade considerável nas recomendações de como utilizar o IGRA. Em países de alta incidência e baixos recursos o TST ainda é o mais usado, porque não há fortes evidências de que o IGRA seja superior ao TST nestes países, especialmente tendo em conta os custos significativamente mais elevados associados ao IGRA. Em países de baixa incidência e altos recursos, a maior especificidade do IGRA e as suas vantagens logísticas parecem reforçar a sua adopção e uso.^{104,105}

Os programas convencionais de quimioterapia devem continuar a ser executados, de modo a diminuir a incidência de TB nos próximos anos.¹⁶ Por enquanto, a estratégia da OMS para parar a TB continua a ser a pedra angular do controle da TB a nível global.¹⁶ No entanto, o tratamento da TB activa como única estratégia é improvável que desça a taxa de incidência da doença até 2050, mesmo com taxas muito altas de detecção de novos casos. Um ataque simultâneo na ILTB e na TB activa poderia aumentar significativamente a probabilidade de eliminar a TB durante o séc. XXI.¹⁶

Estima-se, em todo o mundo, que o maior mercado pontencialmente disponível para um novo diagnóstico de TB seria para um teste que detectasse a ILTB e previsse a sua progressão para doença activa.¹⁰⁵ Tal teste, se amplamente implementado e acompanhado por um tratamento bem sucedido, poderia revolucionar o controle da TB. Um teste como o IGRA, que mede especificamente a resposta imune à TB, seria o primeiro lugar onde começar a procurar. A experiência de estudos de investigação nesta área deve ser aplicada para simplificar o formato do teste IGRA, de forma a melhorar a sua aplicabilidade em países de baixa renda mas de alta incidência de TB.^{106,107}

Com a descida da taxa de incidência da TB em Portugal e a sua aproximação a valores classificados como de baixa incidência (inferior a 20 novos casos por 100 mil

habitantes), torna-se muito importante centrar a intervenção numa estratégia de eliminação da TB. Para o efeito, a detecção e o tratamento dos casos de ILTB, os quais constituem o reservatório de potenciais casos futuros de doença, são fundamentais.¹⁰⁸

A situação epidemiológica em que o país se encontra obriga a um esforço acrescido para consolidar os progressos alcançados e para, atempadamente, introduzir modelos de intervenção mais adequados à situação de baixa prevalência que se avizinha, nomeadamente, enfatizando as medidas de controlo da infecção e de quimioprofilaxia.^{37,109}

Neste estudo o teste IGRA foi determinante na maior parte dos indivíduos para o resultado final do rastreio, e dada a alta especificidade do QFT-GIT, o estudo denota um desempenho mais favorável e maior sensibilidade para detectar exposição ao *M.t.* do QFT-GIT quando comparado com o TST. No entanto, um resultado positivo de QFT-GIT não deve ser a única base – nem a definitiva – de determinação da infecção com *M.t.*. Tal como acontece com o TST, o teste IGRA não permite distinguir entre doença e latência. Diagnosticar ou excluir a TB doença e avaliar a probabilidade da ILTB exige uma combinação das conclusões retiradas da avaliação epidemiológica, histórica, médica e de diagnóstico que deverão ser levadas em conta ao interpretar os resultados do QFT-GIT.

Face aos resultados apresentados, fiquei convicta de que as questões de investigação, foram respondidas, pelo que a finalidade do estudo foi alcançada.

Contudo, tenho a noção de que este trabalho, não só devido ao tamanho reduzido da amostra, como também devido a outros factores, é apenas uma pequena parte do fenómeno em estudo e que os resultados obtidos, podem constituir uma base para o desenvolvimento de outros estudos de investigação.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Antunes, F., 2008. Manual sobre SIDA. 3ª Edição. Lisboa. Permanyer Portugal.
2. Gomes, M. C., 2000. Rastreio da Tuberculose do passado ao presente. Propostas para o futuro. A tuberculose na viragem do Milénio. 1ª Edição, Lidel, Lisboa. 355-367.
3. Martínez, M. J., et al., 2001. Avances en el estudio de los mecanismos celulares de supresión de la respuesta inmunitaria en la tuberculosis. Rev Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias México. Marzo, Vol.14, Nº1. 39-48.
4. Pina, J., et al., 2000. III-Diagnóstico. A Tuberculose na viragem do Milénio. Ed. Lidel. 251-355.
5. Costa, J. T., et al., 2010. Comparação do teste de libertação do interferão- γ e da prova de tuberculina no rastreio de profissionais de saúde. Revista Portuguesa de Pneumologia. Março/Abril, Vol.XVI, Nº2. 211-221.
6. Villar, M., 2010. 30.º Congresso Anual da Sociedade Europeia de Micobacteriologia – A Tuberculose em Portugal. Revista Portuguesa de Pneumologia. Janeiro, Vol.XVI, Suplemento 1A. S7-S10.
7. Pina, Jaime (2000), “V-Tuberculose e os seus principais problemas actuais” in A Tuberculose na viragem do Milénio. Ed. Lidel. 251-355.
8. Mori, T., et al., 2004. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon- γ -based assay using new antigens. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol.170. 59-64.
9. Cellestis, 2009. QuantiFERON-TB Gold (Método in-tube) – Folheto Informativo. 1-28.
10. Centers for Disease Control and Prevention, 2005. Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect *Mycobacterium tuberculosis* Infection, United States. December, Vol. 54, Nº15.
11. Dye, C., Williams, B. G., 2007. Eliminating human tuberculosis in the twenty-first century. J. R. Soc. Interface. 653-662.
12. Antunes, A. F., 2010. DGS: Ponto da Situação Epidemiológica e de desempenho – Relatório para o Dia Mundial da Tuberculose.

13. Antunes, A. F., Galvão, I. Tuberculose em Portugal: avaliação definitiva do ano 2010 confirma a descida da incidência. Available: http://www.min-saude.pt/NR/rdonlyres/414D1224-F361-4F1C-95AC-FBB017CAF675/0/dgs_tuberculose.pdf. [Accessed March 3, 2011]
14. ACES de Almada, 2010. Plano de Actividades. Monte de Caparica, Maio. 1-45.
15. Grupo Concelhio de Intervenção na Área da Toxicodependência, 2007/2008. Diagnóstico da Toxicodependência no Concelho de Almada, 1-54.
16. Redondo, A. M., 2009. Tuberculose – Apresentação de um Programa de Formação em Timor-Leste. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto. 1-22.
17. Rieder, H. L., 2001. Bases epidemiológicas do controlo da tuberculose. Direcção-Geral da Saúde. 1-169.
18. Koch, R., 1882. Die Aetiologie der Tuberculose. Berl Klin Wschr, Vol.15, N°22. 1-30.
19. Koch, R., 1932. The aetiology of tuberculosis. A translation by Berna Pinner and Max Pinner. Am. Rev. Tuberc., Vol.25. 284-323.
20. Wells W.F., 1934. On air-borne infection. Study II. Droplets and droplet nuclei. Am. J. Hyg. Vol.20. 611-8.
21. Arosa, F. A., Cardoso, E. M., Pacheco, F. C., 2007. Fundamentos de Imunologia. Lisboa. Lidel.
22. Pinheiro, R. O., Dalcolmo, M. P., Sampaio, E. P., 2008. Tuberculose e TBMR: mecanismos imunológicos e novas ferramentas de controlo da doença. Revista Electrónica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde. Jan-Jun, Vol.2, N°1. 97-104.
Available:
<http://www.reciis.cict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/132/151>. [Accessed July 15, 2011].
23. Teixeira, H. C., Abramo, C., Munk, M. E., 2007. Diagnóstico imunológico da tuberculose: problemas e estratégias para o sucesso. Jornal Brasileiro de Pneumologia. Maio/Junho, Vol.33, N°3.
24. Organização Mundial de Saúde, 1996. TB/VIH, Manual Clínico. 1-149.

25. Schluger, N. W., Rom, W.N., 1998. The host immune response to tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, Vol.157. 679-91.
26. Davies, PD., et al., 2006. Smoking and tuberculosis: the epidemiological association and immunopathoge. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* Vol.100, N°4. 291-298.
27. World Health Organization, Tuberculose & Tabagismo: uma forte associação. Available: www.who.int/tobacco. [Accessed July 12, 2011].
28. Laine de Paula Andrade, R. *et al.*, 2005. A influência do alcoolismo no Prognóstico e Tratamento da Tuberculose. *SMAD Revista Electrónica Salud Mental, Alcohol y Drogas*, Año/Vol. 1, N°1, Artigo 7. Available: <http://www2.eerp.usp.br/resmad/artigos.asp> [Accessed December 22, 2011].
29. Mantoux C., 1910. L'intradermo-réaction la tuberculine et son interprétation clinique. *Presse Méd.* N°2. 10-3.
30. Campos H.S., 2006. Etiopatogenia da tuberculose e formas clínicas. *Pulmão RJ.* 15(1), 29-35. Available: www.sopterj.com.br/tuberculose/curso/2.pdf [Accessed December 12, 2011].
31. Gagneux, S., 2010. Forças evolutivas do *Mycobacterium tuberculosis*. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. Janeiro, Vol.XVI, Suplemento 1A. S21-S26.
32. Pina, J., et al., 1998. Curso Interactivo de Pneumologia. Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Vol.5. Lisboa. Permanyer. 1-86.
33. Groth-Petersen, E., Knudsen, J., Wilbek, E., 1959. Epidemiological basis of tuberculosis eradication in an advanced country. *World Health Organization.* N°21. 5-49.
34. World Health Organization, 1974. Tuberculosis in a rural population of South India: a five-year epidemiological study. *National Tuberculosis Institute Bangalore.* N°51. 473-88.
35. Valadas, E., 2005. Diagnóstico, resposta à terapêutica e risco de reactivação de tuberculose em indivíduos infectados por VIH. *Informação SIDA.* Março, N° 49. 8-10
36. Costeira, J. III Congresso Virtual HIV/AIDS: O HIV no Mundo Lusófono. Tuberculose: pobreza e subdesenvolvimento.

- Available:http://www.aidscongress.net/Modules/WebC_AidsCongress/CommunicationHTML.aspx?Mid=32&CommID=188. [Accessed July 23, 2011].
37. Pina, J., 2000. O Homem e o *Mycobacterium tuberculosis*. A Tuberculose na viragem do Milénio. Ed. Lidel. 3-37.
 38. Villar, M., 2002. III Congresso Virtual HIV/AIDS: O HIV no Mundo Lusófono. Propostas para a interpretação e utilização, no dia-a-dia, da Prova Tuberculínica.
 39. Reichman, L. B., 1979. Tuberculin Skin Testing: The State of the art. American College of Chest Physicians. December, N° 76, N°6 Supplement. 763-771. Available:http://chestjournal.chestpubs.org/content/76/6_Supplement/764.citation. [Accessed August 24, 2011].
 40. Villar, M., 2000. A Tuberculose na viragem do Milénio – a Intradermoreacção de Mantoux: importância e dificuldades na sua interpretação. A Tuberculose na Viragem do Milénio. Ed. Lidel.
 41. Reichman, L. B., Andriote, J., Bhavaraju, R., 2008. Guidelines for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in the 21st Century. New Jersey Medical School Global Tuberculosis Institute. 2nd Edition. 1-82.
 42. Duarte, R. et. al., 2006. Tratamento da Tuberculose Latente: Revisão das Normas. Revista Portuguesa de Pneumologia. Maio/Junho, Vol. XII, N°3. 397-418.
 43. Duarte, R., Villar, M., Carvalho, A., 2010. Tratamento da tuberculose de infecção latente. As recomendações actuais. Revista Portuguesa de Pneumologia. Setembro/Outubro, Vol.XVI, N°5. 809-814.
 44. Duarte, R. 2009. Teste tuberculínico. Como otimizar?. Revista Portuguesa de Pneumologia. Março/Abril, Vol. XV, N°2. 295-304.
 45. Centers for Disease Control and Prevention, 2003. Mantoux Tuberculosis Skin Test Facilitator Guide. 1-31.
 46. Centers for Disease Control and Prevention, 2000. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. June 9, Vol. 49, N°6. 1-71.
 47. Centre for Disease Control, 2009. Two-step Mantoux testing. December. 1-2.
 48. Teixeira, E. G., et al., 2008. Two-step tuberculin skin test and booster phenomenon prevalence among Brazilian medical students. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. Vol. 12, N°12.1407–1413.

49. Van Zyl-Smit, R. N., et al., 2009. Within-Subject Variability and Boosting of T-Cell Interferon- γ Responses after Tuberculin Skin Testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 180. 49-58.
50. Centers for Disease Control and Prevention, 2010. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers. 1-18.
51. Menzies, D., 1999. Interpretation of Repeated Tuberculin Tests: Boosting, Conversion, and Reversion. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Vol.159. 15-21.
52. 2004. BCG Vaccine. *Releve Epidemiologique Hebdomadaire*. Janvier, N°4. 27-38.
53. Direcção-Geral da Saúde, 2006. Programa Nacional de luta contra a tuberculose – sistema de vigilância (SVIG-TB). Ponto da situação epidemiológica e indicadores de desempenho.
54. Direcção-Geral da Saúde, 2010. Circular Informativa: Tuberculose Latente – Projecto de expansão dos testes IGRA. 1-12.
55. World Health Organization, 2011. Commercial Serodiagnostic Tests for Diagnosis of Tuberculosis. 1-26.
56. European Centre for Disease Prevention and Control, 2011. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm. 1-38.
57. Centers for Disease Control and Prevention, 2010. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect *Mycobacterium tuberculosis* Infection. June 25, Vol. 59, N°5. 1-25.
58. Centers for Disease Control, 2011. TB Elimination – Interferon-Gamma Release
59. Assays (IGRAs) – Blood Tests for TB Infection. November. 1-3
60. Direcção-Geral da Saúde, 2011. Posição da Direcção-Geral da Saúde sobre o uso dos testes IGRA para o diagnóstico da Infecção Tuberculosa Latente. N°12. 1-4.
61. Zellweger, JP., 2010. O uso da análise de libertação de gama interferão como auxiliar no controlo da tuberculose. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. Janeiro, Vol.XVI, Suplemento 1A. S31-S35.
62. Pinheiro, M. S. L., 2009. Tuberculose Infantil: Novas formas de Diagnóstico. Dissertação/Artigo de Revisão Bibliográfica – Mestrado Integrado em

- Medicina. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Universidade do Porto. 1-21.
63. Antunes, A. F., 2011. DGS: Ponto da Situação Epidemiológica e de desempenho – Relatório para o Dia Mundial da Tuberculose.
 64. Duarte, R., et al., 2010. Abordagem terapêutica da tuberculose e resolução de alguns problemas associados à medicação. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. Julho/Agosto, Vol.XVI, N°4. 559-572.
 65. Briz T., *et al.*, 2009. O controlo da tuberculose em Portugal: uma apreciação crítica epidemiológica global. *Revista portuguesa de Saúde Pública*, Vol. 27, N.º1, Janeiro/Junho, 19-54.
 66. Antunes, F., 2000. Epidemiologia da tuberculose: compreender para agir. *A Tuberculose na Viragem do Milénio*. Ed. Lidel.
 67. American thoracic society, 1992. Control of tuberculosis in the United States. *Am. Rev. Respir. Dis.* Vol.46, N°16. 23-33.
 68. André, J. M., 2000. Tratamento Médico da Tuberculose: os princípios e os fármacos. *A tuberculose na viragem do milénio*. Ed. Lidel.
 69. Arbex, M. A., et al., 2010. Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais. Parte 1: Fármacos de primeira linha. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. Vol.36, N°5. 626-640.
 70. Arbex, M. A., et al., 2010. Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais. Parte 2: Fármacos de segunda linha. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. Vol.36, N°5. 641-656.
 71. Infarmed. VIKIA HIV ½. 1-4.
 Available: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS/SUPERVISAO_DO_MERCADO/FICHAS_TECNICAS/VIKIA_HIV:1_2.pdf. [Accessed August 11, 2011].
 72. Kobashi Y. et al., 2008. Clinical Utility of the QuantiFERON TB-2G Test for Elderly Patients with Active Tuberculosis. *CHEST Journal*. N°133, 1196-1202.
 Available: <http://chestjournal.chestpubs.org/content/133/5/1196.full.html>. [Accessed July 22, 2011].

73. Pandolfi, J. R., et al., 2007. Tuberculose e o estudo molecular da sua epidemiologia. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. Vol.28, Nº3. 251-257.
74. Rosenberg, J., 2001. Mecanismo Imunitário da Tuberculose síntese em actualização. *Boletim Pneumologia Sanitária*. Vol.9 Nº1. 1-25. Available: <http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/bps/v9n1/v9n1a05.pdf>. [Accessed June 20, 2011].
75. Comité Técnico Assessor do PNCT, 2010. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Ministério da Saúde. Brasil. 1-186.
76. World Health Organization, 2007. A WHO/The Union monograph on TB and tobacco control: joining efforts to control two related global epidemics. Switzerland. 1-400.
77. Organização Mundial da Saúde, 2009. TUBERCULOSE & TABAGISMO. Novembro.
Available: http://www.who.int/tobacco/resources/publications/en_tfi_tb_tobacco_factsheet_port.pdf. [Accessed July 15, 2011]
78. Lalvani, A., Millington, K. A., 2008. T-cell interferon- γ release assays: can we do better?. *European Respiratory Journal*. Vol.32, Nº6. 1428-1430.
79. Caron-Ruffino, M., Ruffino-Neto, A., 1979. Associação entre alcoolismo e tuberculose pulmonar. *Rev. Saúde Públ, S. Paulo*, Nº 13, 183-94.
80. Centers for Disease Control and Prevention, 2005. Guidelines for the Investigation of Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis. December 16, Vol.54, Nº15. 1-62.
81. Rybar, I., et. al., 2008. The effectiveness for prevention of tuberculosis in patients with inflammatory rheumatic diseases treated with TNF inhibitors. *Bratisl Lek Listy*, Vol.109, Nº4. 164-167.
82. Bartalesi, F., et al., 2009. QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. *Eur Respir J.* Vol.33, Nº3. 586-593.
83. Cellestis, 2008. Clinical experience with QuantiFERON-TB Gold – Immunosuppressive Therapy.
84. Centers for Disease Control and Prevention, 2009. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents.

- April 10, Vol. 58, N°4, 213-216. Available: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5804.pdf> [Accessed August 30, 2011].
85. Mardani, M., et al., 2010. Performance of QuantiFERON-TB Gold test compared to tuberculin skin test in detecting latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals in Iran. *Ann Thorac Med*, Vol. 5, N°1. 43-46. Available: <http://www.thoracicmedicine.org/text.asp?2010/5/1/43/58959>. [Accessed July 14, 2011].
 86. Dheda, K., et al., 2009. T-cell interferon- γ release assays for the rapid immunodiagnosis of tuberculosis: clinical utility in high-burden vs. low-burden settings. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 15. 88–200.
 87. European Centre for Disease Prevention and Control, 2011. Use of interferon- γ release assays in support of TB diagnosis. Stockholm. 1-38.
 88. World Health Organization, 2005. TB/HIV: Manual Clínico. 2ª Edição. 1-215.
 89. Diel, R. et al., 2009. Comparative Performance of Tuberculin Skin Test, QuantiFERON-TB-Gold In Tube Assay, and T-Spot.TB Test in Contact Investigations for Tuberculosis. *CHEST Journal*. April, N°135. 1010-1018.
 90. Pai, M., Zwerling, A., Menzies, D., 2008. Systematic Review: T-Cell-based Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Update. *Ann Intern Med*. August 5; Vol. 149, N°3. 177–184.
 91. Lienhardt, C., et al., 2010. Evaluation of the prognostic value of INF- γ release assay and tuberculin skin test in household contacts of infectious tuberculosis cases in Senegal. *Plos ONE*. May, Vol.5, N°5. 1-10.
 92. American Thoracic Society, 2000. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med*, Vol 161. 1376–1395.
 93. Wang, L., et al., 2002. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax*, Vol.57. 804-809.
 94. Girardi, E., 2007. Should Individuals Who Are Tuberculin Skin Test Negative and Positive to RD1-IFN- γ Assay Receive Preventive Therapy?. *American Journal of respiratory and Critical Care Medicine*. Vol.175. 198-199.

95. Costa, J. T., et al., 2010. Comparison of interferon- γ release assay and tuberculin test for screening in health care workers. José Torres Costa. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. Mar-Apr, Vol.16, Nº2. 211-221.
96. Administração Regional de Saúde do Norte, I.P. – Programa de Luta contra a Tuberculose, 2010. Caracterização da Utilização dos Testes IGRA. 1-12.
97. Dewan, P. K., Grinsdale J., Kawamura L. M., 2007. Low Sensitivity of a Whole-Blood Interferon- γ Release Assay for Detection of Active Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, 44, 69–73. Available: cid.oxfordjournals.org [Accessed August 30, 2011].
98. Mori, T., et al., 2004. Specific detection of tuberculosis infection – an interferon- γ -based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol,170, Nº1. 59-64.
99. Thompson NJ, Glassroth JL, Snider DE Jr, Farer LS. The booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 587–597.
100. Richeldi L, Ewer K, Losi M, Roversi P, Fabbri LM, Lalvani A. Repeated tuberculin testing does not induce false positive ELISPOT results. *Thorax* 2006; 61: 180.
101. Madariaga, M. G., Jalali, Z., Swindells, S., 2007. Clinical Utility of Interferon Gamma Assay in the Diagnosis of Tuberculosis. *JABFM* November–December. Vol.20, Nº6. 1-8.
102. Agarwal, SK., et. al., 2010. Tuberculin skin test for the diagnosis of latent tuberculosis during renal replacement therapy in an endemic area: a single center study. *Indian Journal of Nephrology*, vol.20, Nº3. 132-136.
103. Denking, C. M., Dheda, K., Pai M., 2011. Guidelines on interferon γ release assays for tuberculosis infection: concordance, discordance or confusion?. *Clin Microbiol Infect*, Nº17. 806–814.
104. Sester, M., et al., 2011. Interferon- γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.*, January, Vol.37, Nº1. 100 - 111.
105. Parsons, L. M., et al., 2011. Laboratory Diagnosis of Tuberculosis in Resource-Poor Countries: Challenges and Opportunities. *Clin. Microbiol. Rev.*, April, Vol.24, Nº2. 314 - 350.

106. Lalvani, A., Pareek, M., 2010. A 100 year update on diagnosis of tuberculosis infection. British Medical Bulletin, March, Vol.93, N° 1. 69 - 84.
107. Smart, T., 2007. Interferon Gamma Release Assays (IGRAs) - a complicated and expensive way to answer a simple question?
108. Richeldi, L., 2009. Diagnosing Latent Tuberculosis Infection – Guess Who’s Coming to Dinner?. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. Vol.180. 1-2
109. Rosa, M. L., 2007. Implicações Psicossociais e Familiares da doença na pessoa com Tuberculose. Dissertação de Mestrado em Comunicação em Saúde. Universidade Aberta, Lisboa. 1-155.

11. ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribuição da amostra segundo o Género.....	47
Gráfico 2. Distribuição da amostra segundo o Grupo Etário.....	48
Gráfico 3. Distribuição da amostra segundo o Motivo de Rastreio.....	49
Gráfico 4. Distribuição da amostra segundo o Comportamento de Risco.....	50
Gráfico 5. Distribuição da amostra segundo a Vacinação com BCG.....	52
Gráfico 6. Distribuição da amostra segundo o Resultado do IGRA.....	53
Gráfico 7. Distribuição da amostra segundo o Resultado do Rastreio.....	53
Gráfico 8. Resultados dos testes IGRA e TST segundo o Género.....	54
Gráfico 9. Resultados dos testes IGRA e TST segundo o Grupo Etário.....	55
Gráfico 10. Resultados dos testes IGRA e TST segundo o Grupo de risco.....	57
Gráfico 11. Resultados dos testes IGRA e TST segundo o Contacto Anterior com TB.....	58
Gráfico 12. Resultados dos testes IGRA e TST segundo o Contacto com TB.....	59
Gráfico 13. Resultados dos testes IGRA e TST segundo a Proximidade de Contacto com TB.....	60
Gráfico 14. Resultados dos testes IGRA e TST segundo o Tipo de Contacto.....	61
Gráfico 15. Resultados dos testes IGRA e TST segundo o Tipo de Comportamento de Risco.....	62
Gráfico 16. Resultados dos testes IGRA e TST segundo a Vacinação com BCG.....	63
Gráfico 17. Resultados dos testes IGRA e TST segundo o Resultado do Rastreio.....	64
Gráfico 18. Resultados do Rastreio segundo o Grupo de Risco.....	65

12. ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Critérios para interpretação dos Resultados do QFT-GIT.....	31
Tabela 2. Distribuição da amostra segundo a Sintomatologia.....	51
Tabela 3. Resultados dos testes IGRA e TST segundo o Género.....	54
Tabela 4. Resultados dos testes IGRA e TST segundo o Grupo Etário.....	55
Tabela 5. Resultados dos testes IGRA e TST segundo o Grupo de Risco.....	57
Tabela 6. Resultados dos testes IGRA e TST segundo o Contacto Anterior com TB...	58
Tabela 7. Resultados dos testes IGRA e TST segundo o Contacto com TB.....	59
Tabela 8. Resultados dos testes IGRA e TST segundo a Proximidade de Contacto com TB.....	60
Tabela 9. Resultados dos testes IGRA e TST segundo o Tipo de Contacto.....	61
Tabela 10. Resultados dos testes IGRA e TST segundo o Tipo de Comportamento de Risco.....	62
Tabela 11. Resultados dos testes IGRA e TST segundo a Vacinação com BCG.....	63
Tabela 12. Resultados dos testes IGRA e TST segundo o Resultado do Rastreio.....	64

ANEXOS

Anexo I

Questionário

Diagnóstico da Tuberculose Latente na região de Almada: comparação dos resultados de utilização do Teste Tuberculínico com o teste IGRA.

QUESTIONÁRIO

Nº

01. DADOS GERAIS

Data de Nascimento: ____/____/____	Sexo: <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Feminino
Nacionalidade: <input type="checkbox"/> Portuguesa <input type="checkbox"/> Outra _____	
Situação Profissional Actual: <input type="checkbox"/> Empregado <input type="checkbox"/> Desempregado <input type="checkbox"/> Pensionista <input type="checkbox"/> Estudante	
Nível de Escolaridade: <input type="checkbox"/> Analfabeto(a) <input type="checkbox"/> Ensino Secundário <input type="checkbox"/> Mestrado <input type="checkbox"/> Ensino Primário <input type="checkbox"/> Bacharelato <input type="checkbox"/> Ensino Básico <input type="checkbox"/> Licenciatura	
Qual é a sua profissão? _____	

02. HISTÓRIA DE CONTACTO ANTERIOR COM TUBERCULOSE

Já teve algum contacto anterior com um doente com Tuberculose?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Nessa altura veio fazer os exames para rastreio da Tuberculose?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

03. ANTECEDENTES PESSOAIS

Já teve Tuberculose?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
E o tratamento como decorreu?	<input type="checkbox"/> Completou <input type="checkbox"/> Abandonou <input type="checkbox"/> Desconhecido

Sabe que tipo de Tuberculose teve?			
<input type="checkbox"/> Tuberculose Latente	<input type="checkbox"/> Tuberculose Extra-Pulmonar		
<input type="checkbox"/> Tuberculose Pulmonar	<input type="checkbox"/> Desconhecido		
Tem algum comportamento de risco?			
<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não		
<input type="checkbox"/> Álcool	<input type="checkbox"/> Tabaco	<input type="checkbox"/> Drogas	<input type="checkbox"/> Outro

04. HISTÓRIA DE CONTACTO ACTUAL COM TUBERCULOSE

Vem fazer os exames de rastreio da TB porquê?			
<input type="checkbox"/> Candidato a terapêutica imunossupressora		<input type="checkbox"/> Para entrar numa Comunidade	
<input type="checkbox"/> Convivente de um doente com TB	<input type="checkbox"/> Iniciativa Própria		
Terapêutica			
Teve contacto com alguém com Tuberculose?			
<input type="checkbox"/> Sim		<input type="checkbox"/> Não	
Qual o tipo de contacto?			
<input type="checkbox"/> Próximo		<input type="checkbox"/> Ocasional	
Contacto:			
<input type="checkbox"/> D+	<input type="checkbox"/> C+	<input type="checkbox"/> LBA+	<input type="checkbox"/> Outro
Grupo de Risco a que Pertence:			
<input type="checkbox"/> VIH/SIDA		<input type="checkbox"/> Conviventes de doente com Tuberculose	
<input type="checkbox"/> Toxicodependente		<input type="checkbox"/> Sem abrigo	
<input type="checkbox"/> Reclusos		<input type="checkbox"/> Imigrantes	
<input type="checkbox"/> Profissionais de Saúde		<input type="checkbox"/> Candidatos a terapêutica imunossupressora	
		<input type="checkbox"/> Sem risco	

05. SINTOMATOLOGIA

	Sim	Não		Sim	Não
Tosse arrastada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Febre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Expectoração	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Suor nocturno abundante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Perda de peso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Cansaço fácil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dor no tórax	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Perda de apetite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

06. EXAMES DE DIAGNÓSTICO

Colheita de Expectoração: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			Positivo	Negativo
Exame Directo			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exame Cultural			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Radiografia do Tórax: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Com alterações <input type="checkbox"/> Não efectuada				
Teste Tuberculínico Actual:	1º Mantoux <input type="text"/> <input type="text"/> mm	8/10 Dias <input type="text"/> <input type="text"/> mm	2 Meses <input type="text"/> <input type="text"/> mm	
Teste Tuberculínico Anterior (mais de 6 meses): <input type="checkbox"/> Sim <input type="text"/> <input type="text"/> mm <input type="checkbox"/> Não				
BCG: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Desconhecido				
Teste IGRA: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		Resultado: Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Indeterminado <input type="checkbox"/>		

Teste Rápido VIH _{1/2} : <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	Resultado: Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Indeterminado <input type="checkbox"/>
--	--

07. RESULTADO

Vigilância	<input type="checkbox"/>	Tuberculose Latente	<input type="checkbox"/>	Desconhecido	<input type="checkbox"/>
Quimioprofilaxia	<input type="checkbox"/>	Tuberculose Doença	<input type="checkbox"/>	Transferido	<input type="checkbox"/>
				Outro	<input type="checkbox"/>

Anexo II

Consentimento Informado

Diagnóstico da Tuberculose Latente na região de Almada: comparação dos resultados de utilização do Teste Tuberculínico com o teste IGRA.

Consentimento Informado

(Deverá ser dado/lido ao participante voluntário)

Nº

Investigador: _____

Organização: _____

INTRODUÇÃO

A Tuberculose é considerada, mais do que nunca, um grave problema de saúde pública a nível mundial. Apesar de se conhecer a causa da doença, de todos os avanços científicos e tecnológicos a TB continua a ser a primeira causa de morte em adultos, a nível mundial.

A. ESTUDO PROPOSTO

O diagnóstico e tratamento Tuberculose Latente reduzem significativamente o risco de desenvolvimento de tuberculose activa e a transmissão da doença na comunidade e fazem parte de uma estratégia de eliminação da tuberculose, prevenindo novos casos de tuberculose no futuro.

O rastreio da tuberculose latente deve passar pela exclusão de doença activa, através de inquérito de sintomas e radiografia pulmonar, e avaliação da resposta imunológica ao *M. tuberculosis* através dos testes actualmente ao dispor, como o teste tuberculínico e os testes IGRA (*interferon-gamma release assay*).

Convido-o a si a participar neste estudo através da realização do Teste Tuberculínico, colheita sangue para teste rápido VIH_{1/2} e IGRA.

B. PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Se aceitar participar, irei fazer-lhe algumas perguntas e posteriormente iremos fazer alguns testes.

Será utilizada a tuberculina aprovada pela OMS administrada através de uma injeção intradérmica no terço médio do antebraço esquerdo como protocolado, e a reacção de sensibilidade avaliada após as 72 a 92 horas. No teste IGRA será feita uma punção venosa para colheita de sangue que será enviado para o Laboratório onde será analisado, o resultado é entregue 7 dias após a realização do teste. No teste rápido VIH_{1/2} serão utilizadas 3 gotas de sangue e 1 gota de reagente num dispositivo e o resultado será dado após 30 minutos.

Todos estes procedimentos serão feitos por profissionais qualificados.

Assim que disponíveis, os resultados serão disponibilizados a um Médico.

C. PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

A sua participação no estudo é inteiramente voluntária. A escolha de participar ou não, é sua. Mesmo que decida participar e mude de opinião mais tarde pode parar a sua participação no estudo, sem nenhum prejuízo a nível de cuidados médicos e tratamento para si. Se tiver alguma questão poderá perguntar-me agora ou mais tarde.

D. DESCONFORTO E RISCOS

Os riscos e inconvenientes para os participantes são aqueles associados aos procedimentos de rotina para estes exames.

E. BENEFÍCIOS

Você não obterá benefícios directos na participação deste estudo. Assim que disponíveis, os resultados dos exames serão disponibilizados ao Médico disponível para prestação de cuidados de saúde adequados.

F. COMPENSAÇÃO

A participação neste estudo não custará nada a si. Assim como, você não será pago pela sua participação.

J. ESTATUTO DO PARTICIPANTE

Eu fui convidados para participar neste estudo e compreendi que ele envolve a realização de um teste de sensibilidade cutânea e a colheita de sangue. Fui informado que os riscos são mínimos. Estou ciente que não haverá benefícios monetários para mim e não haverá compensação. Fui informado do nome do investigador e grupo de estudo. Li estas informações ou alguém as leu para mim. Tive oportunidade de colocar questões sobre o estudo, e todas as questões que coloquei foram respondidas com clareza.

Eu consinto de forma voluntária participar neste estudo e compreendi que posso abandonar o estudo em qualquer momento sem nenhum prejuízo a nível de cuidados médicos e tratamento para mim.

Data: _____

Nome do participante: _____

Assinatura (ou a impressão digital se for analfabeto) do participante: _____

Data: _____

Nome da testemunha (se o participante for analfabeto): _____

Assinatura da testemunha: _____

K. ESTATUTO DO INVESTIGADOR

Eu, abaixo assinado, defini e expliquei ao participante voluntário numa linguagem que ele/ela percebeu, os procedimentos do estudo, os riscos e os benefícios associados com a participação dele/dela, e da sua criança. Eu informei o participante que os dados serão confidenciais, que ele/ela têm o direito de não querer ou abandonar o estudo em qualquer altura sem nenhum prejuízo a nível de cuidados médicos e tratamento. Depois das minhas definições e explicações, o voluntário decidiu participar no estudo.

Data: _____

Nome do investigador que deu a informação acerca do estudo: _____

Assinatura: _____

G. CONFIDENCIALIDADE

A confidencialidade das informações recolhidas será garantida, uma vez que os questionários terão um código que o investigador preencherá. Apenas o investigador terá acesso à correspondência entre o código e o nome do participante.

H. PUBLICAÇÃO DOS RESULTADOS

Os resultados serão utilizados para a realização de um trabalho científico e de investigação para obtenção do Grau de Mestre no IHMT. Os resultados poderão ser publicados em revistas científicas e apresentados em reuniões científicas. Nenhuma revelação parcial ou completa de resultados pode ser feita antes da publicação dos mesmos, sem o prévio consentimento de toda a equipa de investigação. A informação confidencial não será partilhada.

Anexo III

Definição das Variáveis

DESIGNAÇÃO		DEFINIÇÃO
Nacionalidade		Cidadania legal da pessoa no momento de observação; são consideradas as nacionalidades constantes no bilhete de identidade, no passaporte, no título de residência ou no certificado de nacionalidade apresentado. As pessoas que, no momento de observação, tenham pendente um processo para obtenção da nacionalidade, devem ser consideradas com a nacionalidade que detinham anteriormente.
Situação Profissional Actual	Empregado	<p>Indivíduo, com idade mínima de 15 anos que, no período de referência, se encontrava numa das seguintes situações:</p> <p>a) Tinha efectuado trabalho de pelo menos uma hora, mediante o pagamento de uma remuneração ou com vista a um benefício ou ganho familiar em dinheiro ou em géneros;</p> <p>b) Tinha um emprego, não estava ao serviço, mas tinha uma ligação formal com o seu emprego;</p> <p>c) Tinha uma empresa mas não estava temporariamente ao trabalho por uma razão específica;</p> <p>d) Estava em situação de pré-reforma mas encontrava-se a trabalhar no período de referência.</p>
	Desempregado	<p>Indivíduo, com idade mínima de 15 anos que, no período de referência, se encontrava simultaneamente nas situações seguintes:</p> <p>a) Não tinha trabalho remunerado nem qualquer outro;</p> <p>b) Estava disponível para trabalhar num</p>

		trabalho remunerado ou não; c) Tinha procurado um trabalho, isto é, tinha feito diligências no período especificado (período de referência ou nas três semanas anteriores) para encontrar um emprego remunerado ou não.
	Pensionista	Titular de uma prestação pecuniária nas eventualidades de: invalidez, velhice, doença profissional ou morte.
	Estudante	Indivíduo que frequenta o sistema formal de ensino após o acto de registo designado como matrícula.
Nível de Escolaridade	Nível ou grau de ensino mais elevado que o indivíduo concluiu ou para o qual obteve equivalência, e em relação ao qual tem direito ao respectivo certificado ou diploma.	
	Analfabeto	Não sabe ler nem escrever.
	Ensino Primário	Nível de ensino que se inicia cerca da idade de seis anos, com a duração de 4 anos. É universal, obrigatório e gratuito.
	Ensino Básico	Compreende dois ciclos sequenciais, sendo o 1.º de dois anos e o 2.º de três anos, cujo programa visa assegurar uma preparação geral comum a todos os indivíduos, permitindo o prosseguimento posterior de estudos ou a inserção na vida activa. É universal, obrigatório e gratuito.
	Ensino Secundário	Nível de ensino que corresponde a um ciclo de três anos (10.º, 11.º e 12.º anos de escolaridade), que se segue ao ensino básico e que visa aprofundar a formação do aluno para o prosseguimento de estudos ou para o ingresso no mundo do trabalho. Está organizado em cursos predominantemente orientados para o prosseguimento de estudos e

		<p> cursos predominantemente orientados para a vida activa.</p>
	Bacharelato	<p>Curso de três anos, comprovativo de uma formação científica, académica e cultural adequada ao exercício de determinadas actividades profissionais, conducente ao grau de bacharel.</p>
	Licenciatura	<p>Curso ministrado por uma instituição de ensino superior, conducente ao grau de licenciado e comprovativo de uma formação científica, técnica e cultural que permite o aprofundamento de conhecimentos numa determinada área do saber e um adequado desempenho profissional.</p>
	Mestrado	<p>Curso que comprova nível aprofundado de conhecimento numa área científica restrita e capacidade científica para a prática de investigação, e que conduz ao grau de mestre.</p>
Profissão		<p>Classificou-se em cinco categorias, segundo o Índice de Graffar:</p> <p>1.º Grau: Directores de bancos, directores técnicos de empresas, licenciados, engenheiros, profissionais com títulos universitários ou de escolas especiais e militares de alta patente.</p> <p>2º Grau: Chefes de secções administrativas ou de negócios de grandes empresas, subdirectores de bancos, peritos, técnicos e comerciantes.</p> <p>3º Grau: Ajudantes técnicos, desenhadores, caixeiros, oficiais de primeira, encarregados e mestres-de-obra.</p> <p>4º Grau: Operários especializados com ensino primário completo (ex. motoristas, polícias, cozinheiros, etc).</p>

	5º Grau: Trabalhadores manuais ou operários não especializados (ex: jornaleiros, mandaretes, ajudantes de cozinha, mulheres de limpeza, etc).
Rastreio	Identificação presumível de doença ou defeito não anteriormente conhecido, pela utilização de testes, exames e outros, que podem ser aplicados rapidamente. Estes testes não têm por fim ser um diagnóstico mas apenas indicar os suspeitos de uma doença, defeito ou outra condição.
Conviventes/Contacto	Pessoas (familiares ou não) que por estarem (ou terem estado num período de tempo até 2 anos) a conviver ou em contacto com doente tuberculoso, estão (ou estiveram) em risco de se ter infectado com TB.
Rastreio de conviventes	Resultam do conhecimento de um caso de tuberculose, sendo conduzidos a partir do Centro de Diagnóstico Pneumológico em colaboração com a Saúde Pública.
Iniciativa Própria	Resultam da iniciativa do doente, que recorre aos Serviços de Saúde quando sintomático.
Candidatos a Terapêuticas Imunossupressoras	Doentes candidatos a um destes grupos terapêuticos: <ol style="list-style-type: none"> 1) Corticosteróides 2) Citostáticos 3) Anticorpos, quer monoclonais, quer policlonais 4) Medicamentos que actuam nas Imunofilinas 5) Outros interferões e os “<i>TNF-binding proteins</i>”.

Comunidade Terapêutica		Unidade especializada onde são prestados cuidados a toxicodependentes, que necessitam de internamento prolongada, com apoio psicoterapêutico e sonoterapêutico, sob supervisão psiquiátrica.
Tipo de contacto	Próximo	Pessoas que vivem na mesma casa ou em condições similares ou em contacto persistente ou recorrente, com um caso de Tuberculose infecciosa em espaço confinado e por um período acumulado, pelo menos, 8 horas.
	Ocasional	Pessoas em contacto esporádico com um caso de Tuberculose infecciosa ou em condições de menor proximidade e duração inferior a 8 horas acumuladas.
Tratamento	Completo	O cumprimento, por parte do doente, do tratamento.
	Abandono	Interrupção da medicação, pelo doente, antes da conclusão do tratamento, pelo menos durante 2 meses.
	Desconhecido	Que não é conhecido; ignorado; incógnito.
Tipo de Tuberculose	Tuberculose Latente	Infecção por <i>M.t.</i> em que não existem sintomas ou sinais de doença.
	Tuberculose Pulmonar	Doença causada pelo <i>M.t.</i> que atinge principalmente os pulmões.
	Tuberculose Extra-Pulmonar	Doença causada pelo <i>M.t.</i> que atinge outros órgãos do organismo.
	Desconhecido	Que não é conhecido; ignorado; incógnito.
Comportamento de risco		Participação em actividades que possam comprometer a saúde física e mental do indivíduo.

